

---

**Defizite der kognitiven Inhibition -  
eine funktionelle Bildgebungsstudie bei  
Depressiven im Verlauf antidepressiver  
Medikation**

**Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor philosophiae (Dr. phil.)**

vorgelegt dem Rat der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der  
Friedrich - Schiller - Universität Jena  
von Dipl.- Psych. Esther Maria Sinsel  
geboren am 18.11.1971 in München

---

Gutachter:

1. Prof. Dr. Brigitte Edeler
2. Prof. Dr. Heinrich Sauer

Tag des Kolloquiums: 15.09.2004

---

### **Danksagung**

Ohne die tatkräftige Unterstützung und beständige Ermutigung vieler hätte diese Arbeit nicht entstehen können.

Ich danke allen voran PD Dr. Ralf Schlösser, der die Hauptlast der Betreuung getragen hat, ebenso Frau Prof. Dr. Brigitte Edeler für die stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft.

Ich danke Herrn Dr. Thomas Sobanski, Herrn Prof. Dr. Heinrich Sauer und Herrn Prof. Dr. Eckard Straube für die Bereitstellung des Projektes in dessen Rahmen diese Studie entstanden ist.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen Dr. Carola Nisch, Dr. Björn Kabisch und Dr. Gerd Wagner für den unermüdlichen Zuspruch und zahllose wertvolle Anregungen.

Ich danke allen Patientinnen und Patienten, Probandinnen und Probanden, allen beteiligten Hilfskräften und medizinisch-technischen Assistentinnen für ihre Geduld und ihren Einsatz.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. DEPRESSION</b>	<b>8</b>
2.1 DEPRESSION – EIN KURZER ABRISS ZUR ERKRANKUNG	8
2.2 DIE NEUROANATOMIE DER DEPRESSION	16
2.2.1 Strukturelle Studien	18
2.2.2 Funktionelle Studien	19
2.2.3 Modellvorstellungen	21
2.3 INFORMATIONSVERARBEITUNGSTHEORIEN DER DEPRESSION	24
2.3.1 Netzwerkmodelle	24
2.3.2 Kapazitätstheorien	26
2.4 DIE NEUROPSYCHOLOGIE DER DEPRESSION	27
2.5 BEFUNDE ZU SELEKTIVER AUFMERKSAMKEIT UND DEPRESSION	30
2.6 EXKURS 1: SELEKTIVE AUFMERKSAMKEIT	34
2.6.1 Neuroanatomie der Aufmerksamkeit	36
2.6.2 Inhibition	38
2.7 FUNKTIONELLE STUDIEN MIT KOGNITIVER STIMULATION	39
2.8 EXKURS 2: FUNKTION VON PFC UND AGC	44
<b>3. NEUROPSYCHOLOGIE UND BILDGEBUNG IM VERLAUF DER DEPRESSIVEN ERKRANKUNG</b>	<b>48</b>
3.1. RUHEAKTIVITÄTSSTUDIEN	49
3.2 FUNKTIONELLE STUDIEN	51
<b>4. DER STROOP-COLOR-WORD-TEST</b>	<b>51</b>
4.1. THEORIEN ZUR INTERFERENZ	53
4.1.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit	53
4.1.2 Automatische vs. kontrollierte Verarbeitung	53
4.1.3 Translationsmodelle	55
4.1.4 Konnektivistische Modelle	57
4.1.5 Ein tektonisches Modell des Stroop-Effektes	58
4.2. STROOP-INTERFERENZ UND ARBEITSGEDÄCHTNIS	59
4.3. EINFLUSS VON STIMULUSMANIPULATIONEN	60
4.4 NEUROANATOMISCHE GRUNDLAGEN DES SCWT	61
<b>5. BILDGEBENDE VERFAHREN</b>	<b>67</b>
5.1. DIE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	67

5.2. DIE FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	68
5.3. DESIGN VON FMRT-EXPERIMENTEN	70
5.4 ALLGEMEINES ZUR DATENANALYSE DER FMRT-DATEN	71
5.4.1 Vorverarbeitung	72
5.4.2 statistische Analyse	74
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG UND ABLEITUNG DER FRAGESTELLUNG</b>	<b>76</b>
<b>7. HYPOTHESEN</b>	<b>79</b>
<i>Stroop Color-Word Test (SCWT) -Verhaltensdaten</i>	79
<i>Stroop Color-Word Test (SCWT) –funktionelle Daten</i>	79
<b>8. ALLGEMEINES ZUR METHODE</b>	<b>80</b>
8.1 DIAGNOSTIKINSTRUMENTE	80
8.2. INKLUSIONS- UND EXKLUSIONSKRITERIEN FÜR PATIENTEN	81
8.3. DATENAUFBEREITUNG UND ANALYSE	83
8.3.1 Reaktionszeitdaten	83
8.3.2 funktionelle Daten	83
<b>9. VOREXPERIMENT ZUR UMSETZUNG DES STROOP-TESTS</b>	<b>88</b>
9.1. Methode	88
9.2. Ergebnisse	90
9.3. Diskussion des Reaktionszeit- Vorexperimentes	92
<b>10. DAS REAKTIONSZEITEXPERIMENT</b>	<b>95</b>
10.1. DIE STICHPROBE	95
10.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	97
10.3. DAS STROOP-PARADIGMA	98
10.4. ERGEBNISSE	98
10.4.1 Erste Messung	98
10.4.2 Verlaufsmessung	101
10.5 DISKUSSION STROOP-VERHALTENSEXPERIMENT	105
<b>11. VORSTUDIE FMRT</b>	<b>109</b>
11.1 METHODE	109
11.1.1 Das Paradigma	109
11.1.2 fMRT-Parameter	111
11.2 ERGEBNISSE	112
11.2.1 Performanzdaten	112

11.2.2 funktionelle Daten	113
11.3 DISKUSSION DES FMRT-VOREXPERIMENTES	117
<b>12. HAUPTEXPERIMENT FMRT (STROOP)</b>	<b>124</b>
12.1 METHODE	124
12.1.1 Stichprobe	124
12.1.2 Untersuchungsablauf	127
12.2 ERGEBNISSE	127
12.2.1 Performance-Daten (fMRT-Version)	127
12.2.2 Funktionelle Daten	131
Haupteffekt der Aufgabe (getrennt für die Gruppen)	132
Interferenzkontrast (getrennt für die Gruppen)	134
Gruppenvergleich	136
Verlaufmessung der depressiven Patientinnen	140
Messvergleich der depressiven Patienten	143
Gruppenvergleich gesunde Kontrollen (1. Messung) und depressive Patienten (2. Messung)	147
12.3 DISKUSSION DES FMRT-HAUPTEXPERIMENTES	151
12.3.1 Performanzdaten	151
12.3.2 Funktionelle Daten	154
Die Frontocinguläre Interaktion	155
Der Parietallappen	163
Die Insula	164
Die Basalganglien	164
Der posteriore Gyrus Cinguli	166
Zusammenfassung	167
<b>13. GESAMTDISKUSSION</b>	<b>168</b>
Zusammenfassung der Ergebnisse	168
Spezifität der Ergebnisse	169
Kritische Würdigung der Methode	171
Ausblick	173
<b>14. LITERATUR</b>	<b>175</b>
<b>15. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>190</b>
<b>16. ANHANG</b>	<b>191</b>

## 1. Zusammenfassung

Neurobiologische Modellvorstellungen der Depression gehen von Dysregulationen in limbisch-kortikalen Interaktionsschleifen aus. In besonderem Fokus steht dabei eine frontocinguläre Interaktionsschwäche. Ein Ausdruck dieser gestörten neuronalen Regulation sind kognitive Auffälligkeiten depressiver Patienten in der Aufmerksamkeitskontrolle. Dabei sind Veränderungen in postattentiven Prozessen sichtbar, die mit Abwendung von Aufmerksamkeit bzw. Inhibition von Information in Verbindung gebracht werden. Der anteriore Gyrus Cinguli (AGC) hat insbesondere im Falle von Antwortkonflikten eine zentrale Moderatorrolle in der Response-Selektion: Er aktiviert den präfrontalen (PFC) Kortex als Zeichen des Kontrollbedarfes, der wiederum inhibitorische Aktivität ausübt. Ein klassischer Test zur selektiven Aufmerksamkeit, der den inhibitorischen Aspekt betont, ist der Stroop-Color-Word-Test (SCWT). Depressive Patienten zeigen hier eine im Vergleich zu Gesunden verlängerte Reaktionszeit, wenn sie die inkongruente Tintenfarbe eines Farbwortes (z.B. ROT in blauer Farbe geschrieben) benennen sollen. Hirnfunktionelle Studien an gesunden Probanden zeigen Aktivierungen des frontocingulären Netzwerkes bei Stimulierung mittels des SCWT. Eine Erhaltung der Defizite kognitiver Kontrolle über die Remission depressiver Symptomatik hinaus wird in Verhaltensuntersuchungen diskutiert. Bisher existieren keine Verlaufsstudien, die neurofunktionelle Korrelate persistierender neuropsychologischer Defizite untersucht haben. Ziel der vorliegenden Studie ist, die Hypothese eines Korrelates der Verhaltensunterschiede im SCWT in Aktivierungsunterschieden des frontocingulären Netzwerkes zu verifizieren und im Verlauf der depressiven Erkrankung zu verfolgen. Depressive und gesunde Probanden absolvieren dazu eine Untersuchung mittels ereigniskorrelierter fMRT während der Durchführung einer eigens entwickelten Tastenversion des SCWT. Die Patienten werden nach sechswöchiger antidepressiver Medikation erneut untersucht. Die Ergebnisse zeigen in einem Reaktionszeitexperiment den erwarteten höheren Interferenzeffekt für die depressiven Patienten zum ersten Messzeitpunkt. Diese Einschränkung lässt sich jedoch nach Remission der Symptomatik nicht mehr nachweisen. Die Gruppe der Patienten, die mittels funktioneller MRT untersucht wird, zeigt keine Performanzunterschiede. In den Aktivierungsmustern lässt sich eine im Vergleich zu den Gesunden verminderte Deaktivierung und damit eine diffusere Aktivierung des AGC nachweisen, die in Remission einer fokussierten Aktivierung weicht. Eine effizientere Implementierung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes erklärt den geringeren Interferenzeffekt in der zweiten Messung. Gemäß der Literaturlage deutet sich auch in der vorliegenden Studie der anteriore Gyrus Cinguli als zentral gestört in der Depression an. Diesem Areal wird eine bedeutende integrierende Funktion zugeschrieben, was die Komplexität der resultierenden Symptomatik gut erklären kann.

## 2. Depression

### 2.1 Depression – ein kurzer Abriss zur Erkrankung

„Depressiv sein“ hat heute längst Einzug gehalten in den alltäglichen Sprachgebrauch. Was gemeinhin damit gemeint ist, sind Gefühle der Niedergeschlagenheit, der Antriebslosigkeit, der Sinnlosigkeit oft in Zusammenhang mit innerer Aufgewühltheit. Die Abgrenzung „normaler“ Verstimmtheitszustände von der behandlungsbedürftigen affektiven Störung ist nach wie vor ungeklärt (Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998).

Was Depressionen im Bereich psychischer Störungen betrifft, so wird unterschieden zwischen

- der symptomatologischen Ebene – in der Betrachtung einzelner Symptome
- der syndromalen Ebene (Depression als Merkmalskomplex)
- und Depression als Sammelbegriff für eine Kategorie psychischer Störungen (Hautzinger, 1997).

Depressive Syndrome sind durch eine Vielzahl heterogener Symptome gekennzeichnet, die als Einzelsymptom bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten können. Hautzinger (1981) (zit. nach Hautzinger 1997; Hautzinger & DeJong-Meyer, 1998) ordnet die möglichen Symptome

- nach Symptomen des Verhaltens /der Motorik /des Erscheinungsbildes (z.B. allgemeine Aktivitätsverminderung, kraftlose Körperhaltung)
- nach emotionalen Symptomen (z.B. Gefühle von Niedergeschlagenheit, Trauer, Hoffnungslosigkeit)
- nach physiologisch-vegetativen Symptomen (z.B. innere Unruhe, Reizbarkeit)
- nach imaginativ-kognitiven Symptomen (negative Einstellung sich selbst und der Zukunft gegenüber, Einfallsarmut)
- und nach motivationalen Symptomen (z.B. Misserfolgsorientierung, Rückzug).

Erst das gemeinsame Auftreten einer bestimmten Anzahl von Symptomen über einen gewissen Zeitraum hinweg, die nicht durch andere Erkrankungen zu erklären sind, erlaubt nach den derzeit gängigen Diagnosesystemen die Diagnose einer depressiven Erkrankung. Da der begrenzte Wissenstand über Ätiologie und Pathophysiologie eine Kategorisierung unterschiedlicher affektiver Erkrankungen, zu denen die Depression gezählt wird, (noch) nicht erlaubt, wird die Typisierung rein deskriptiv versucht. Maßgebend sind dabei das Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen IV der American Psychiatric Association, das kürzlich in einer Textrevision erschienen ist (DSM IV TR) (American Psychiatric Association, 2003) und die Internationale Klassi-



fikation psychischer Störungen (ICD 10) der Weltgesundheitsorganisation von 1993 (Dilling, Mombour et al., 1993).

Im Kapitel affektiver Störungen werden dabei die Hauptgruppen der bipolaren affektiven Störungen, die unipolaren Depressionen und die chronischen affektiven Störungen (Dysthymie und Zylothymie) unterschieden (Dilling et al., 1993; Jefferson & Greist, 1994; Hautzinger, 1997; American Psychiatric Association, 2003; Berger & van Calker, 2004). Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf der Untersuchung von Patienten mit einer unipolaren Depression (Major Depression im DSM IV, depressive Episode bzw. rezidivierende depressive Störung im ICD 10). Die Diagnosekriterien für beide Manuale sind in Tabelle 1 dargestellt.

In der Regel verläuft die depressive Erkrankung phasisch, die Episoden klingen auch ohne therapeutischen Eingriff wieder ab. Die heute gängigen Behandlungsmaßnahmen mildern die Episoden ab bzw. verkürzen die Episodendauer deutlich. Bei 55-65% der Patienten<sup>1</sup> kommt es zu mindestens einer weiteren Episode (die Wahrscheinlichkeit steigt mit dem Schweregrad der ersten Episode), etwa 10% entwickeln einen chronischen Verlauf (Berger & van Calker, 2004).

Internationale Erhebungen zur Epidemiologie der Depression gehen von Lebenszeitprävalenzen zwischen 3% (Japan) und 17% (USA) mit einem Mittel von 8-12% aus (Andrade, Caraveo-Anduaga et al., 2003; Berger & van Calker, 2004). Die „Global Burden of Disease Study (GBD)“ versucht, die weltweite gesellschaftliche Belastung durch 107 verschiedene Erkrankungen zu schätzen über Parameter wie verfrühte Mortalität und Funktionseinschränkungen. Sie setzt die (unipolare) Depression derzeit an die vierte Stelle, für das Jahr 2020 wird ihr der zweite Platz vorausgesagt (Murray & Lopez, 1997; Andrews, Sanderson et al., 2000; Thase, 2003). Eine Studie zur Prävalenz der Depression in deutschen Hausarztpraxen ergab, dass 4% der dortigen Patienten an einer „Major Depressive Episode“ (MDE) nach DSM IV litten, gar 11% an einer leichten depressiven Episode nach ICD 10 (Wittchen, Hofler et al., 2001).

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der Vereinfachung wird im Text meist nur die männliche Form verwendet, gemeint sind beide Geschlechter.

Tabelle 1: DSM IV TR- und ICD 10-Kriterien für eine Episode einer Major Depression /depressive Episode

DSM IV TR	ICD 10
A. Mindestes fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestes eines der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude. Beachte: Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.	Die Patienten leiden seit mindestens 2 Wochen unter mindestens 2 (schwere Episode: drei) der folgenden drei Hauptsymptome (depressive Stimmung, Interessesverlust; Ermüdbarkeit), sowie unter mindestens 2 (leichte Episode), drei bis vier (mittelgradige Episode) bzw. mindestes vier (schwere Episode) der folgenden weiteren Symptome:
1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen für die meiste Zeit, von den Betroffenen selbst berichtet (z.B. fühlt sich traurig oder leer), oder anderen beobachtet (z.B. erscheint den Tränen nahe).	Depressive Stimmung
2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet)	Verlust von Interesse und Freude
6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen	Erhöhte Ermüdbarkeit
	Weitere Symptome:
8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (entweder nach subjektivem Ermessen oder von anderen beobachtet)	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
	Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).	Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
	Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.	Suizidgedanken oder erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen	Schlafstörungen
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichtes in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.	Verminderter Appetit
5. psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung)	
B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode	
C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.	Leiden unter den Symptomen, bei leichter Episode Zurechtkommen mit Schwierigkeiten, bei schwerer Episode ist ein Fortsetzen beruflicher und sozialer Aktivitäten unwahrscheinlich
D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hypothyreose) zurück).	
E. Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d.h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.	

Die epidemiologischen Erhebungen ergeben immer wieder einen deutlich höheren Anteil (2:1) von Frauen in Punkt- wie Lebenszeitprävalenzraten für die unipolare Depression (Andrade et al., 2003; Kessler, 2003; Berger & van Calker, 2004). Ursachen für diese Geschlechterunterschiede sind nach wie vor unklar. Im „Journal of Affective Disorders“, das dieser Thematik Anfang des Jahres 2003 eine ganze Ausgabe widmete, werden geschlechtsspezifische Folgen einer depressiven Erkrankung im Jugendalter (Kovacs, Obrosky et al., 2003), Einflüsse von Stress und life-events, die vorwiegend Frauen betreffen (Hammen, 2003), Persönlichkeitsfaktoren (Widiger & Anderson, 2003) und Einflüsse der Geschlechtshormone (Shors & Leuner, 2003; Steiner, Dunn et al., 2003) diskutiert. Die Debatte rekurriert damit auf Unterschiede in der biologischen Vulnerabilität in Kombination mit provozierenden Umwelteinflüssen. Art der Symptome und deren Ausprägungsgrad scheinen sich zwischen den Geschlechtern nicht nach dem Alter zu unterscheiden (Hildebrandt, Stage et al., 2003; Lewinsohn, Pettit et al., 2003).

Viel diskutierte Risikofaktoren sind sozioökonomische Faktoren wie geringes Einkommen, Arbeitslosigkeit, Familienstand (alleinstehend) und fehlende religiöse Bindung (Hautzinger, 1997; Meertens, Scheepers et al., 2003; Berger & van Calker, 2004). Eine Metaanalyse zu Risikofaktoren für das Auftreten der Depression nach dem 50. Lebensjahr zeigt Behinderungen, neue körperliche Erkrankungen, schlechter allgemeiner Gesundheitszustand, eine Selbstwahrnehmung als wenig gesund, Schlafstörungen, frühere depressive Episoden, Trauerfälle und weibliches Geschlecht als relevante Faktoren (Cole & Dendukuri, 2003). Der Erkrankungsgipfel liegt vor dem 50. Lebensjahr, nach älteren Studien zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Neuere Studien verlegen den Gipfel etwas nach vorne zwischen das 18. und 30. Lebensjahr (Hautzinger, 1997).

Besonders bei hospitalisierten Patienten findet sich eine hohe Komorbiditätsrate mit anderen psychischen oder somatischen Erkrankungen<sup>2</sup> (Consoli, 2003). Besonders häufig besteht zusätzlich eine Angsterkrankung (Andrade et al., 2003). Die Entscheidung, welche Störung primär bestand, ist oft kaum zu treffen. Weitere häufig berichtete komorbide Erkrankungen (die auch zu ungünstiger Prognose beitragen) sind Substanzabhängigkeit, Essstörungen, Zwangserkrankungen und Persönlichkeitsstörungen (Berger & van Calker, 2004).

Im Versuch, das heterogene Krankheitsbild der Major Depression in Subtypen zu konkretisieren, sind neben dem Schweregrad (leichte, mittelschwere und schwere Formen) gemäß dem deskriptiven Ansatz des DSM IV und der ICD 10 deskriptive Merkmalscluster zusammengefasst worden.

---

<sup>2</sup> Somatische Erkrankungen, die häufig zeitgleich mit Depression auftreten sind z.B. Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, neurologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Diabetes (vgl. Consoli, 2003).

Nach DSM IV wird die Major Depression näher spezifiziert über folgende Kriterien:

- Schweregrad /psychotische Symptome /Remissionsgrad
- chronisch
- mit katatonen Merkmalen
- mit melancholischen Merkmalen
- mit atypischen Merkmalen
- mit postpartalem Beginn

Zusätzlich sind eine Verlaufcodierung im Langzeitverlauf (mit bzw. ohne Vollremission im Intervall) und Angaben zu saisonalem Muster möglich.

Nach ICD 10 wird das Vorhandensein eines somatischen Syndroms (Interessensverlust; mangelnde Fähigkeit, auf günstige Ereignisse emotional zu reagieren; frühmorgendliches Erwachen; Morgentief; psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung; deutlicher Appetitverlust; deutlicher Libidoverlust) bei leichter und mittelgradiger depressiver Episode zusätzlich codiert, bei schwerer Episode das Vorhandensein psychotischer Symptome (Wahnideen, Halluzinationen, depressiver Stupor) (ICD 10; Dilling et al. 1993).

Der Begriff der „endogenen Depression“ ist heute der Major Depression /melancholischer Subtyp im DSM IV bzw. der depressiven Episode mit somatischem Syndrom in der ICD 10 gewichen. Man vermutete hinter den verstärkt somatischen Symptomen eine eher biologische Ätiologie im Gegensatz zu eher psychogenen Pathogenesen. Eine eindeutige Abgrenzung ist bis heute nicht gelungen. So finden sich biologische Auffälligkeiten (wie Hyperkortisolismus, REM-Schlaf-Struktur-Veränderungen oder ein Ansprechen auf Antidepressiva) ebenso wie psychosoziale Auslösefaktoren in beiden Formen (melancholisch wie atypisch) (Berger & van Calker, 2004). Die neurotische Depression entspricht heute eher der Dysthymia, die reaktive Depression geht in der Anpassungsstörung auf.

Zur reliablen Definition von Patientengruppen wurden gemäß den Kriterien der DSM IV und der ICD 10 halbstandardisierte und standardisierte Interviewleitfäden entwickelt, wie z.B. das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) (Wittchen, Zaudig et al., 1997) oder die Internationalen Diagnosen Checklisten für ICD 10 (Hiller, Zaudig et al., 1995). Gut validierte Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen zur Einschätzung des Schweregrades der Depressivität sind das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Hautzinger, Bailer et al., 1994), die Allgemeine Depressionsskala (ADS) (Hautzinger & Bailer, 1993), die Hamilton-Depression-Rating-Scale (HAMD) (Hamilton, 1960) oder die Depressionsskala von Zerssen & Koeller (1979)(von Zerssen & Koeller, 1979) (vgl. auch Hautzinger, 1997, Hautzinger & DeJong-Meyer, 1998).

In der Ätiologieforschung zur Depression versuchen Autoren heterogene Befunde mitunter auch durch eine Subtypisierung der Depression zu integrieren. So wird häufig zwischen psychotischen und nicht-psychotischen Depressionen unterschieden ebenso wie zwischen Depression mit und ohne melancholischen Merkmalen (Newman & Silverstein, 1987; Austin, Mitchell et al., 1999; Schatzberg, Posener et al., 2000). So haben Newman & Silverstein (1987) verschiedene Dichotomien einander gegenübergestellt: Agitiert vs. nicht-agitiert, endogen vs. nicht-endogen, primär vs. sekundär, psychotisch vs. nicht-psychotisch, verlangsamt vs. nicht-verlangsamt und unipolar vs. bipolar. Als einzig auffällig im neuropsychologischen Profil erwiesen sich die verlangsamt und die psychotischen Patienten.

Für eine Subtypisierung hinsichtlich des neuropsychologischen Profils depressiver Patienten plädieren sowohl Austin et al. (1999) als auch Naismith, Hickie et al. (2003). Beide finden nicht-melancholisch Depressive eher unbeeinträchtigt in kognitiven Funktionen, im Gegensatz zu Depressiven mit melancholischen Merkmalen. Austin (1999) führt dies auf eine stärkere Frontalhirnbeeinträchtigung bei der melancholischen Depression zurück.

Um dieses heterogene Syndrombild „Depression“ ranken sich eine ganze Reihe von Befunden, deren Zusammenspiel und deren Beitrag zur Ätiologie der Erkrankung noch längst nicht geklärt sind. Eine ausführliche Darstellung der verschiedenen Erklärungsmodelle der Depression würde an dieser Stelle zu weit führen, so dass verschiedene Ansätze hier nur angerissen werden (vgl. Abbildung 1).

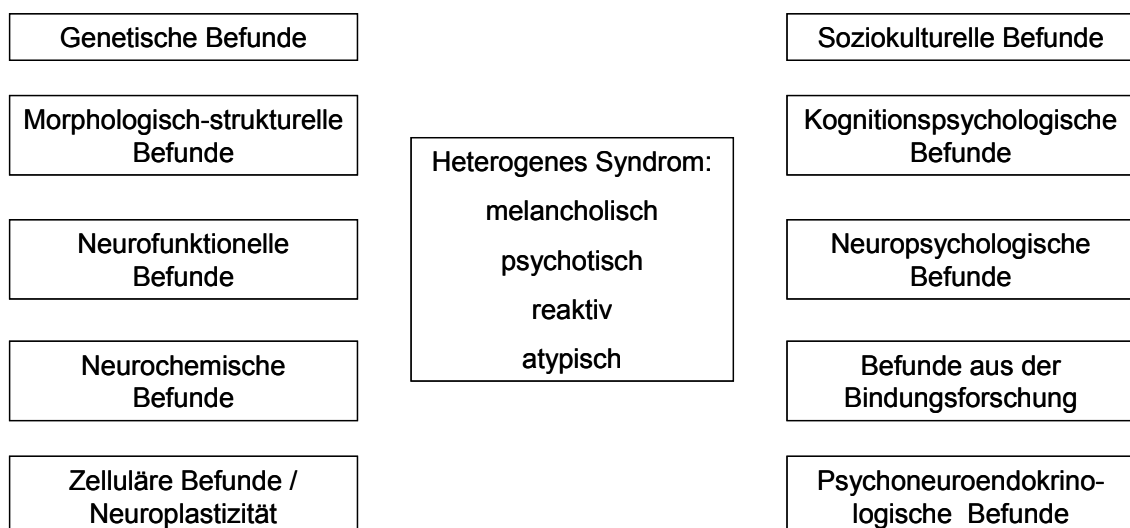


Abbildung 1: Befunde der Depressionsforschung (kein Anspruch auf Vollständigkeit)

Genetische Studien gehen von einer stark hereditären Grundlage der Depression aus, das genetische Risiko wird mit 40-50% beziffert, was dem Vererbungsrisiko von Bluthochdruck oder Asthma entspricht (Sanders, Detera-Wadleigh et al., 1999; Nestler, Barrot et al., 2002). Eine Vulnerabilität für Depression wird als zusätzlich erhöht angenommen infolge von life events und chronischem Stresserleben. Das Gehirn reagiert auf Stress mit Aktivierung der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), die wiederum von verschiedenen neuronalen Schaltkreisen beeinflusst wird. Der hippocampale Schaltkreis wirkt dabei eher inhibitorisch, der amygdaloide eher exzitatorisch. Im hippocampalen Schaltkreis spielen Glucocorticoide eine entscheidende Rolle, die in erhöhter Konzentration jedoch toxisch wirken, möglicherweise über eine Ausdünnung von Dendriten-Bäumen an Synapsen und der Verminderung von hippocampaler Neurogenese (Sapolsky, 2000; Nestler et al., 2002). Dabei scheint bei der Subgruppe depressiver Patienten mit familiärer Häufung (Drevets, 2000) eine positive Feedback-Schleife zu entstehen: Durch chronischen Stress erhöhter Glucocorticoid-Spiegel führt zu Zellschädigungen im Hippocampus, so dass dessen inhibitorische Kontrolle über die weitere Glucocorticoid-Ausschüttung vermindert wird und der Spiegel sich immer weiter erhöht. Antidepressive Medikamente können hier regulierend eingreifen (Nestler et al., 2002). Dabei bleibt jedoch unklar, ob diese HPA-Achsen-Veränderungen in der Depression Ursachen oder Folgen anderer Ursachen sind.

Eine weitere Hypothese, die sich aus diesen Befunden entwickelt hat, geht von einer möglichen Verminderung neurotropher Faktoren aus, denen eine zentrale Rolle in der Regulation von Plastizität und Überleben von adulten Neuronen zugeschrieben wird (Duman, Heninger et al., 1997; Kempermann & Kronenberg, 2003). Im Zentrum des Interesses steht dabei der sogenannte „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF), dessen Expression bei chronischem Stress ebenfalls vermindert scheint. Auch hier gibt es Belege für einen regulierenden Effekt von Antidepressiva (Nestler et al., 2002).

Diese neueren Befunde zur strukturellen Plastizität und zellulärer Widerstandskraft ergänzen die traditionellen Ansätze, die die Depression assoziiert sehen mit neurochemischen Veränderungen in den monoaminergen Neurotransmittersystemen (vgl. auch Tabelle 2) (Manji, Drevets et al., 2001).

Tabelle 2: Direkte und indirekte Hinweise auf Veränderungen in Transmittersystemen in der Depression (nach Manji, 2001)

<b>Serotonerges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reduzierte Abbauprodukte in Cerebrospinalflüssigkeit</li> <li>- verminderte neuroendokrine Antwort auf 5HT-Agonisten</li> <li>- reduzierte Rezeptorbindung</li> <li>- antidepressive Wirkung bei innersynaptischer 5HT- Konzentrationssteigerung</li> </ul>	<b>Cholinerges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depressogene Effekte (bzw. antimanische Effekte) von Cholinomimetika</li> <li>- Erhöhte cholinerge Sensitivität</li> <li>- ACH assoziiert mit Schlaf-EEG-Veränderungen in der Depression</li> </ul>
<b>Noradrenerges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reduzierte Abbauprodukte in Cerebrospinalflüssigkeit und Urin</li> <li>- verminderte neuroendokrine Antwort auf Rezeptoragonisten</li> <li>- verminderte Rezeptordichte post-mortem und in peripheren Zellen</li> <li>- antidepressive Wirkung bei innersynaptischer NA- Konzentrationssteigerung</li> </ul>	<b>Glutamaterges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress erhöht Glu-Aktivität</li> <li>- Lithium erleichtert Glu-Wiederaufnahme</li> <li>- Antidepressiver Effekt von Verminderung der Glu-Freisetzung</li> </ul>
<b>Dopaminerges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reduzierte Abbauprodukte in Cerebrospinalflüssigkeit</li> <li>- verminderte neuroendokrine Antwort auf DA-Agonisten</li> <li>- antidepressive Wirkung bei Vermittlung einer DA- Konzentrationssteigerung</li> <li>- depressogene Effekte bei Inhibition der Katecholamin-Biosynthese</li> <li>- Depression bei Parkinson-Patienten</li> <li>- Rolle von DA in Belohnungs- und Motivationssystemen im Gehirn</li> </ul>	<b>GABAerges System</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reduziertes GABA in Cerebrospinalflüssigkeit und Plasma</li> <li>- Lithium und Antidepressiva erhöhen GABA-Aktivität (noch unsicherer Befund)</li> </ul>
	<b>HPA-Achse</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercortisolämie</li> <li>- Hypophysenhypertrophie</li> <li>- Erhöhte Konzentration von CRF in Cerebrospinalflüssigkeit</li> <li>- Verminderte CRF-Rezeptoren im Gehirn post mortem</li> <li>- Hypercortisolämie reguliert bei erfolgreicher antidepressiver Behandlung</li> </ul>

5HT (5-hydroxytryptamin /Serotonin); NA Noradrenalin; DA Dopamin; Glu Glutamat; CRF Corticotropin Releasing Faktor;

Die ersten kognitionspsychologischen Theorien zur Erklärung von Depression erwuchsen aus der Beobachtung der Erlebnisweisen der betroffenen Patienten und konzentrierten sich auf die Inhalte depressiven Denkens (Ellis, 1962; Seligman, 1975; Beck, 1976). Sie betonten die Rolle von Gedanken, Erwartungen, Einstellungen und verdeckten Selbstverbalisationen. In der Theorie zur „Erlernen Hilflosigkeit“ beispielsweise ist die Erwartungshaltung, keine Kontrollmöglichkeit über Ereignisse zu haben, die zentrale Variable, die zu Passivität, Trauer, Angst und Feindseligkeit führt. Beck (1976) (vgl. auch Beck, Rush et al., 1999) nimmt eine kognitive Störung im Sinne einer Verzerrung der Realität an, so dass eine negative Sicht der eigenen Person, der Welt und der Zukunft entsteht. Eine solche Sichtweise, die sich in überdauernden, automatischen und wiederkehrenden „Mustern“ der selektiven Wahrnehmung und Verarbeitung manifestiert, ist gestützt u.a. durch Übergeneralisierungen, selektive Abstraktionen, Personalisierungen und willkürliche Schlussfolgerungen. Der Zusammenhang zwischen diesen ungünstigen Erwartungs- und Denkstilen und der Aufrechterhaltung der Depression gilt mittlerweile als gesichert, offen bleibt jedoch die Frage nach einer Verursachung der depressiven Symptomatik <sup>3</sup> (Hautzinger & de

einer Verursachung der depressiven Symptomatik <sup>3</sup> (Hautzinger & de Jong-Meyer, 1998; Abela & D'Alessandro, 2002).

In den 80er Jahren verschob sich der Schwerpunkt des Interesses auf die den Inhalten des Denkens depressiv Erkrankter zugrundeliegenden pathologischen Prozesse der Informationsverarbeitung. Die experimentellen Ansätze lehnen sich an die der allgemeinen Kognitionspsychologie an (Ehlers & Lüer, 1996). Besonders Befunde zu Prioritäten in der Reizverarbeitung und Modelle begrenzter kognitiver Kapazität haben das Verständnis depressiver Informationsverarbeitung erweitert (eine ausführlichere Darstellung der Befunde findet sich in Kapitel 2.3 und 2.5).

Die Zusammenhänge dieser kurz angerissenen Befunde aus den unterschiedlichsten Bereichen sind Gegenstand reger Forschung. Die „cognitive neuroscience“ versucht, Befunde, die die Gehirntätigkeit und –struktur betreffen, zu vereinen mit Erkenntnissen aus der Forschung zu künstlicher Intelligenz oder der kognitiven Psychologie (der Beschreibung von psychischen Informationsverarbeitungsvorgängen). Andreasen (1997) fordert in der Tradition Kreapelins und Freuds eine „scientific psychopathology“ (p. 1586), die sich ganz dem Verständnis diskreter Veränderungen in der Informationsverarbeitung, wie Störungen der Konnektivität, der Signaltransduktion oder der Genexpression, widmet (Andreasen, 1997). Dabei vollzieht sich ein iterativer Prozess: Syndromale klinische Definitionen (der Phänotyp) werden immer wieder redefiniert durch Messungen neurobiologischer Aspekte. Ein Fokus auf das einzelne Symptom kann dabei ebenso informativ sein wie die Betrachtung des Symptomkomplexes insgesamt. Zentral für den Brückenschlag ist eine Entwicklung von aus verschiedenen Perspektiven testbaren Modellvorstellungen. Gerade bildgebende Verfahren können ein wichtiges Instrumentarium für „linking mind and brain“ (Andreasen, 1997, p. 1589) sein.

Zum Verständnis kognitiver Auffälligkeiten bei depressiven Patienten werden parallel zur Entwicklung von Modellen der Informationsverarbeitung über experimentelle Methoden immer mehr neurobiologische Daten gewonnen, die zur Überprüfung und Weiterentwicklung dieser Modelle dienen können.

## **2.2 Die Neuroanatomie der Depression**

Das Wissen über die neuroanatomischen Grundlagen der Depression ist nach wie vor begrenzt. Zahlreiche Befunde deuten darauf hin, dass viele Regionen des Gehirns die verschiedenen Symptome der Depression modulieren (Nestler et al., 2002). Regionen, die immer wieder genannt wer-

---

<sup>3</sup> Die empirischen Hinweise deuten auf eine Vulnerabilität für eine depressive Entwicklung infolge negativer life-events bei dysfunktionalen Einstellungen hin (Lewinsohn, Joiner et al., 2001).



den, sind der präfrontale Kortex, der Gyrus Cinguli, die Insula, der Hippocampus, das Striatum, die Amygdala und der Thalamus (Mayberg, 1997; Rogers, Bradshaw et al., 1998; Drevets, 2000; Liotti & Mayberg, 2001; Davidson, Pizzagalli et al., 2002; Nestler et al., 2002). Depression wird dabei begriffen als eine Erkrankung eines interaktiven Systems, das bestimmte kortikale, subkortikale und limbische Strukturen und deren assoziierte neurochemischen Mediatoren umfasst (Drevets, 2000; Mayberg, 2000; Drevets, 2001).

Zur Genese der Befunde werden verschiedene methodische Zugänge und Techniken verwendet: Zum einen sind dies Läsionsstudien (stark angeregt durch depressive Symptomatik bei neurologischen Erkrankungen wie Parkinson oder depressive Symptomatik nach Schlaganfällen), zum anderen morphometrisch-strukturelle Studien (Techniken sind z.B. post-mortem- Untersuchungen, MRT, DTI<sup>4</sup>) und schließlich funktionelle Studien (Techniken sind z.B. MRS, PET, SPECT, fMRT, EEG, MEG<sup>5</sup>). Zunächst orientieren sich diese Befunde an dem phänomenologischen Erscheinungsbild des depressiven Syndroms, unabhängig davon, in welchem Kontext diese Symptome auftreten (z.B. Kontext einer neurologischen Erkrankung oder bei der unipolaren oder bipolaren Erkrankung). Es werden morphologische und funktionelle Korrelate des Phänotypes gesucht. Die hier berichteten Befunde trennen kaum zwischen uni- und bipolarer Erkrankung, auch Befunde zu transienter Traurigkeit fließen mit ein (Mayberg, 2000; Sassi & Soares, 2003). Zur Klärung widersprüchlicher Ergebnisse und weiteren Redefinition auch des Erkrankungsbildes werden zunehmend Unterschiede zwischen Subgruppen gesucht (Drevets, 2000).

Läsionsbefunde stammen aus unterschiedlichen Quellen, wie diskrete Läsionen (nach Traumen, Tumoren, Schlaganfällen etc.) oder Depressionen bei neurochemischen /neurodegenerativen Erkrankungen und schließlich Depressionen bei Pathologien, die das Gesamthirn betreffen (z.B. Alzheimer-Erkrankung oder Multiple Sklerose). Sie sind die ersten Schritte zu neuroanatomischer Lokalisation depressiver Symptome gewesen (Andreasen, 1997). Diese Studien berichten konsistent die Beteiligung frontaler, temporaler und striataler Areale. Für frontale und striatale Areale existieren weitere Befunde aus strukturellen Studien (siehe unten). Die Beteiligung temporaler Areale konnte bislang nicht weiter präzisiert werden (Mayberg, 2000).

---

<sup>4</sup> MRT (Magnetresonanztomographie): Methodik vgl. Kapitel 5; DTI (diffusion tensor imaging): dient der Verbildlichung von Pfaden der weißen Substanz

<sup>5</sup> MRS (Magnetresonanzspektroskopie): Konzentrationsmessung von verschiedenen Metaboliten über die Erfassung von Resonanzfrequenzen; PET (Positronen-Emissions-Tomographie): erlaubt Quantifizierung und Untersuchung der räumlichen Verteilung verschiedener Moleküle über Markierung mit radioaktiven Tracern; SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography): Erfassung radioaktiv markierter Moleküle über single gamma-Photone; fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie): vgl. Kap. 5; EEG (Elektroencephalographie): Erfassung der elektrischen Aktivität des Gehirns über Oberflächenableitung; MEG (Magnetoecephalographie): Detektion der magnetischen Felder, die die elektrische Aktivität des Gehirns begleiten (Sassi & Soares, 2003)

### 2.2.1 Strukturelle Studien

Studien, die sich mit strukturellen Auffälligkeiten in der Depression beschäftigen, konzentrieren sich in ihren Befunden auf Auffälligkeiten in frontokortikalen – subkortikalen Netzwerken (Taylor & Krishnan, 2003).

Für den präfrontalen Kortex (PFC) werden Volumenminderungen besonders bei late-onset Depressionen beschrieben, die mit der Schwere der Symptomatik einhergehen (Kumar, Jin et al., 1998; Monkul, Malhi et al., 2003). Bei detaillierter Betrachtung des PFC findet sich bei jüngeren depressiven Patienten eine Verminderung in der grauen Substanz des subgenualen PFC bei Patienten mit familiär gehäufte Depression (uni- wie bipolar) (Drevets, Price et al., 1997; Öngür, Drevets et al., 1998). Für depressive Patienten ohne Familienanamnese waren die Befunde nicht statistisch bedeutsam (Öngür et al., 1998). In post-mortem-Untersuchungen werden für den orbitofrontalen Kortex (OFC) und den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) verminderte Zelldichte und -größe von Neuronen und Gliazellen bei Depressiven berichtet (Rajkowska, Miguel-Hidalgo et al., 1999).

Atrophische Veränderungen werden auch für die Struktur des Hippocampus beschrieben (Monkul et al., 2003). In einer Studie mit depressiven Frauen ließ sich ein positiver Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer nachweisen (Sheline, Sanghavi et al., 1999). Bremner et al. (2000) berichten linkslaterale Volumenveränderungen des Hippocampus bei beiden Geschlechtern, jedoch keine Korrelation zur Erkrankungsdauer (Bremner, Narayan et al., 2000). Diese Befunde werden in Zusammenhang mit neurotoxischer Wirkung von Stresshormonen (die in der Depression vermehrt ausgeschüttet werden) und verminderter Konzentration von zellschützenden Faktoren (BNDF) diskutiert (vgl. Kapitel 2.1). Es gibt aber auch Gegenbefunde: Vakili et al. (2000) konnten in der unipolaren Depression keine Reduktionen des Hippocampus-Volumens nachweisen (Vakili, Pillay et al., 2000). Auch für die Amygdala ist das Bild eher uneinheitlich: Mervaala et al. (2000) finden bei therapieresistenten schwer depressiven Patienten eine Asymmetrie der Amygdala (rechts kleiner als links) (Mervaala, Fohr et al., 2000). Sheline et al. (1998) berichten von Volumenminderung bilateral in den basolateralen Amygdala-Kernen, die auch enge Verbindungen zum Hippocampus aufweisen (Sheline, Gado et al., 1998). Aber auch Nullergebnisse werden berichtet (vgl. Davidson et al., 2002).

Die Basalganglien sind im Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung ebenfalls intensiv beforscht worden, nicht zuletzt wegen der oft auftretenden depressiven Symptomatik bei Basalganglien-Erkrankungen (z.B. Parkinson oder Chorea Huntington) (Mayberg, 2000; Taylor & Krishnan, 2003). Volumenminderung des Ncl. Caudatus sind der stabilste Befund bei der spät beginnenden Depression, auch das Putamen scheint betroffen (Parashos, Tupler et al., 1998; Rogers et al., 1998; Taylor & Krishnan, 2003). Fußend auf diesen Befunden wird ein Defizit im frontostri-

atalen System besonders für die Subgruppe depressiver Patienten angenommen, die eine psychomotorische Verlangsamung zeigen (Rogers et al. 1998).

Da Läsionsstudien immer eine Ungenauigkeit bezüglich der exakten Lokalisation bergen und auch strukturelle Techniken methodisch wie theoretisch limitiert sind (unterschiedliche methodische Vorgehensweise, Art der strukturellen Schädigung möglicherweise vielfältig bzw. nicht identifizierbar), können funktionelle Studien über das Sichtbar-Machen der Konsequenzen einer möglichen anatomischen oder neurochemischen Veränderung das Bild ergänzen (Mayberg, 2000).

### 2.2.2 Funktionelle Studien

Für funktionelle Studien wurden (ebenfalls) verschiedene Untersuchungsansätze gewählt: Eine Forschungsrichtung stützt sich darauf, dass das Kardinalsmerkmal der Depression eine Veränderung des Affektes<sup>6</sup> darstellt. Daher ist das Verständnis der „normalen“ Affektregulation im Gehirn entscheidend für das Verständnis der gestörten Affektregulation (Ketter, Wang et al., 2003). Davidson et al. (2002) haben dafür den Begriff der „affective neuroscience“ geprägt. Diese Tradition untersucht einerseits Strukturen, die mit Affektregulation in Zusammenhang gebracht werden (aus Tierstudien, Läsionsstudien), andererseits experimentiert sie mit Analogstudien an Gesunden. Verfahren dabei sind einmal Untersuchungen mit induzierter Traurigkeit, um Analoga der „depressiven“ Stimmung zu beobachten (Mayberg, Liotti et al., 1999). Des weiteren wird sich affektiver Stimulation bedient, um die Verarbeitung emotional relevanten Materials zu untersuchen (Kose & George, 2003). Ein anderer Ansatz untersucht in Ruheaktivitätsstudien neurologische Patienten (Parkinson, Chorea Huntington und Schlaganfälle in Basalganglien) mit einer bekannten Pathogenese und umschriebenen Läsionsorten und unterteilt sie in solche mit depressiver Begleitsymptomatik und solche ohne, um die Unterschiede zu definieren (Mayberg, 2000). Schlussendlich werden depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden in Ruhe-Aktivitätsstudien (z.B. Kennedy, Evans et al., 2001) und unter (kognitiver) Stimulation (z.B. Elliott, Baker et al., 1997) untersucht.

PET-Ruhe-Aktivitätsstudien an neurologischen Patienten mit depressiver Symptomatik im Vergleich zu Patienten ohne sekundäre Depression erbrachten einen Hypometabolismus präfrontal (bei Parkinson und Chorea Huntington ) im Caudatum (bei Parkinson), inferior parietal (bei Chorea Huntington) und temporal (bei Schlaganfallläsionen in Basalganglien) (vgl. Reviews von Kennedy, Javanmard et al., 1997; Mayberg, 2000).

---

<sup>6</sup> zur Diskussion um Begrifflichkeiten von Emotion, Stimmung und Temperament als trennbar in der zeitlichen Ausdehnung, Intensität und der Handlungsrelevanz vgl. Ketter et al. 2003 (Einleitung)

PET- und SPECT- Ruhe-Aktivitäts- /Ruhe-Metabolismusstudien bei primär depressiven Patienten zeigen eine Minderperfusion präfrontal und in anterior-paralimbischen<sup>7</sup> Arealen (vgl. Reviews von Kennedy et al., 1997; Mayberg, 2000; Ketter et al., 2003).

Der robusteste Befund ist nach Reviews von Soares & Mann (1997), Mayberg (2000) und Davidson et al. (2002) eine frontale Minderperfusion in Ruhe – die betroffenen Areale sind der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC), der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) und der orbitofrontale Cortex (OFC), eine klare Lateralität konnte zusammenfassend nicht beschrieben werden. Dieses Muster findet sich bei bi- wie unipolaren Patienten (Buchsbaum, Wu et al., 1986; Baxter, Schwartz et al., 1989; Bench, Friston et al., 1992; Ito, Kawashima et al., 1996; Medved, Petrovic et al., 2001). Allerdings gibt es auch Studien, die keine Unterschiede in der frontalen Ruheaktivität finden (Videbech, Ravnkilde et al., 2001) oder aber vermehrte Aktivierungen in linken ventrolateral präfrontalen und medial präfrontalen kortikalen Arealen (Drevets, Videen et al., 1992). Brody et al. (2001) formulieren in einer Übersichtsarbeit entsprechend eine Dissoziation zwischen DLPFC- und VLPFC-Aktivierung in der Depression. Während DLPFC-Aktivierung vermindert zu sein scheint, wird VLPFC-Aktivierung als eher erhöht beschrieben (Brody, Barsom et al., 2001). In Remission bildet sich dieses Muster zurück (Kennedy et al. 2001).

Eine eng verknüpfte und in der Pathophysiologie der Depression immer wieder genannte Struktur ist der Anteriore Gyrus Cinguli (AGC), der auch in funktionellen Ruhe-Aktivitäts-Studien immer wieder als relevante Region in Erscheinung tritt (Bench et al., 1992; Mayberg, Lewis et al., 1994; Ito et al., 1996; Drevets et al., 1997; Davidson et al., 2002). Auch diese Befunde beziehen sich gleichermaßen auf bi- wie unipolare Patienten.

Whalen et al. (2002) und Drevets (2003) berichten über strukturelle wie funktionelle Studien zur Rolle der Amygdala in der Depression und schlussfolgern eine pathologische Überaktivität bei bipolaren Patienten und bei familiär vererbter Major Depression (Whalen, Shin et al., 2002; Drevets, 2003). Besonders das Phänomen der Rumination (Grübeln über negative Gedächtnisinhalte) wird mit einer Überaktivität der Amygdala in Verbindung gebracht<sup>8</sup> (Siegle, Steinhauer et al., 2002; Drevets, 2003).

Subcortikale Areale werden weniger durchgehend als betroffen berichtet, sicher nicht zuletzt aus technisch-methodischen Gründen (vgl. Mayberg, 2000). Drevets et al. (1992) berichten Mehraktivierungen im linken medialen Thalamus, Minderaktivierungen dagegen im Ncl. Caudatus. Auch gibt es Befunde zum Cerebellum (Bench et al., 1992; Buchsbaum, Wu et al., 1997).

---

<sup>7</sup> Anterior-paralimbische Areale schließen den AGC, den OFC, die anteriore Insula, die anterioren temporalen Pole und den Gyrus parahippocampalis ein. Ähnlich wie bei dem Begriff des limbischen Systems handelt es sich bei dem Begriff „paralimbisch“ eher um einen unscharf definierten Sammelbegriff, der keiner exakten Festlegung der dazu zu zählenden Areal unterliegt.

<sup>8</sup> Eine Studien von Siegle et al. (2002) zeigt weniger eine Überaktivität als vielmehr eine verlängerte Aktivität als Antwort auf traurige Wortstimuli bei depressiven Patienten

Die mit bipolarer, unipolarer und sekundärer Depression einhergehenden Aktivierungsmuster ähneln sich, auch pharmakologisch induzierte Dysphorie und selbst-induzierte Traurigkeit lassen sich in diese Muster einordnen. Unabhängig von der Ätiologie gruppieren sich damit funktionelle Einheiten, die analoge Symptome spiegeln (Ketter et al., 2003).

### 2.2.3. Modellvorstellungen

Drevets (2000) fasst die anatomischen Befunde, die der Depression zugrunde liegen, in einerseits limbisch-thalamisch-kortikalen Schaltkreisen (LTC) (die die Amygdala, den medialen Thalamus und den orbitalen und medialen PFC enthalten) und andererseits in einer limbisch-kortikal-striatal-pallidal-thalamischen Schleife (LCSPT), die den LTC-Kreis enthalten mit Striatum und Pallidum zusammen. In diesen Verbindungen aktiviert die Amygdala direkt den PFC und moduliert die reziproke Interaktion zwischen PFC und Thalamus.

Mayberg (1997) formuliert aus diesen Befunden (strukturell wie funktionell) ein Arbeitsmodell zu limbisch-kortikaler Dysregulation, das davon ausgeht, dass dorsal-neokortikale Unterfunktion mit ventral-paralimbischer Überaktivierung einhergeht. Das Modell fußt im wesentlichen auf Daten zu sekundärer Depression (Depression in Folge neurologischer Erkrankungen) und PET-Ruhe-Aktivitätsuntersuchungen bei uni- und bipolar depressiven Patienten ebenso wie PET-Untersuchungen zu induzierter Traurigkeit und Daten zu metabolischen Veränderungen nach pharmakologischer antidepressiver Behandlung. Das Modell steht damit für das depressive Syndrombild allgemein und trennt nicht zwischen verschiedenen Ätiologien (Mayberg, 1997). Es werden drei Hauptkomponenten definiert: (1) Ein dorsales Kompartiment, involviert in Prozesse von Aufmerksamkeit und Kognition, die in der Erkrankung verändert sind. Diesem Kompartiment werden der DLPFC (BA 9 /46), der dorsale Teil des Gyrus Cinguli (dCG), die inferiore Parietalcortex (BA 40) und das Striatum zugeordnet. (2) Die zweite Komponente bildet eine ventrale Sektion, die sich zusammensetzt aus paralimbischen und subkortikalen Arealen und Regionen des Hirnstammes (Hypothalamus, Insula, subgenuales Cingulum, Hirnstamm). Dieses Kompartiment wird verantwortlich gemacht für die vegetativen Symptome der Depression (Schlaf, Appetit etc.). (3) Den dritten Hauptbestandteil des Modells bildet das rostrale Cingulum, in Abbildung 2 gelb unterlegt. Aufgrund seiner cytoarchitektonischen Verbindungen in das dorsale und das ventrale anteriore Cingulum und seiner „Potenz“, die Ansprechbarkeit auf pharmakologische antidepressive Therapie vorhersagen zu können (Mayberg, Brannan et al., 1997), spricht Mayberg (1997) diesem Areal eine wichtige regulatorische Rolle in der Interaktion des dorsalen mit dem ventralen Kompartiment zu. Dysfunktionen in diesem Areal zögen damit eine Vielzahl unterschiedlichster Konsequenzen nach sich. Das Modell postuliert eine nicht näher spezifizierte Störung der Interaktion der genannten Hauptkomponenten in der Depression (vgl. Abbildung 2)

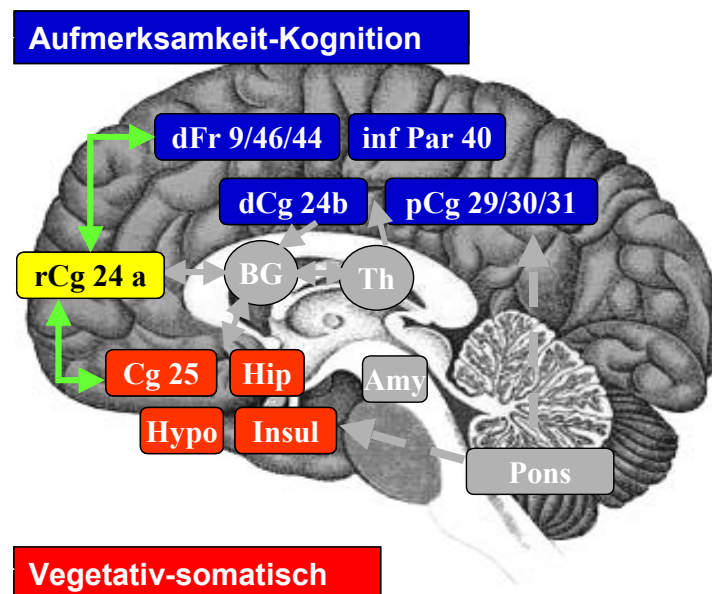


Abbildung 2: Modell limbisch-kortikaler Dysregulation nach Mayberg (1997); vgl. Text oben (blau: dorsales Kompartiment [dFr: DLPFC; inf Par: inferiorer Parietalcortex, dCG: dorsaler Gyrus Cinguli; pCG: posteriorer Gyrus Cinguli; die Zahlen entsprechen Brodmanarealen]); rot: ventrales Kompartiment [Cg 25: subgenuales Cingulum, Hip: Hippocampus; Hypo: Hypothalamus, Insul: Insula; ergänzend die grau unterlegten subkortikalen Areale: BG: Basalganglien; Th: Thalamus; Amy: Amygdala]; gelb: rCG 24a: rostrales Cingulum; Areale der reziproken Interaktion des dorsalen und ventralen Kompartiments.

Eine ähnliche allgemeine Dichotomie wie Mayberg (1997) setzt Nestler (2002): Neocortex und Hippocampus bestimmen die kognitiven Aspekte der Depression (Gedächtnisphänomene, Gefühle der Wert- und Hoffnungslosigkeit usw. ). Das Striatum und die Amygdala werden verknüpft mit verändertem emotionalen Gedächtnis und Anhedonie, Angst und Antriebsarmut. Die neurovegetativen Symptome werden assoziiert mit Hypothalamus-Dysfunktionen (Nestler et al., 2002).

Kose & George (2003) (S.120f) resümieren die morphometrisch-strukturellen Befunde, die Ergebnisse der Ruhe-Aktivitätsstudien, der bisherigen Aktivierungsstudien und die Ergebnisse zu sekundärer Depression in einer einfachen Zuordnung zu den depressiven Symptomen:

- Kognitive Defizite reflektieren eine Hypofunktionalität in lateral präfrontalen Arealen
- Affektive Veränderungen resultieren aus Veränderungen in anterioren paralimbischen Bereichen
- Anhedonie entsteht aus einer Hypofunktion im ventralen Striatum
- Auftretende Verlangsamung beruht aus gestörten Interaktionen der Motorsysteme mit dem dorsalen Striatum oder Thalamus
- Komorbider Angst liegt eine Überaktivität oder Übersensitivität der Amygdala zugrunde

- Der Hypothalamus ist verantwortlich für vegetative Symptome (Schlaf, Appetit, Neuroendokrinologie).

Mit etwas anderen mehr neuropsychologisch orientierten Akzenten sortieren Brody et al. (2001) die Symptome zu:

- Traurigkeit/ negative Gedanken gehen einher mit verminderter DLPFC- und dorsaler AGC-Aktivität in Kombination mit erhöhter Aktivierung des VLPFC und ventraler AGC-Aktivierung
- Psychomotorische Verlangsamung geht mit verminderter linkslateraler PFC-Aktivierung einher
- Angst manifestiert sich in gesteigerter AGC- Aktivierung links
- Defizitäres episodisches Gedächtnis zeigt sich in links präfrontaler wie medial temporaler Dysfunktion
- Verminderte Daueraufmerksamkeit spiegelt sich in rechts präfrontaler und parietaler Dysfunktion.

Zusammenfassend stellt sich das depressive Syndrom dar als basierend auf einer Reihe von Veränderungen, die kortikale, limbische und subkortikale Areale betreffen und wahrscheinlich auf Veränderungen in Interaktionen beruhen (Mayberg, 1997, 2000; Nestler, 2002; Ketter et al. 2003; Kose & George, 2003).

Neben der Erhebung der Begleitphänomene einer Depression auf neuroanatomischer/ neurofunktioneller Basis interessiert natürlich die Verbindung zur phänomenologischen Ebene der sichtbaren Symptome.

Ein Versuch, diese Verbindung herzustellen, sind Korrelationsstudien: So sehen Bench et al. (1992) einen negativen Zusammenhang zwischen präfrontaler Aktivierung (im Gyrus frontalis medialis) und kognitiver Leistung bei depressiven Patienten. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtet 1993 einen Zusammenhang zwischen psychomotorischer Verlangsamung und depressiver Stimmung mit Ruhe-Aktivierung im PFC, ebenso Dolan et al., 1992 (Dolan, Bench et al., 1992; Bench, Friston et al., 1993) (vgl. dazu auch Kennedy, 1997). Da dieser Brückenschlag nur sehr indirekt sein kann, hat man über Aktivierungsstudien versucht, kognitive (und auch emotionale) Prozesse direkt zu untersuchen.

Die Entscheidung, welche Art der Stimulation geeignet ist für die Untersuchung veränderter kognitiver Prozesse, kann Anregung aus Theorien zur Informationsverarbeitung depressiver Patienten und den empirischen Befunden dazu erhalten. Dabei interessieren besonders Veränderungen in kognitiven Funktionen wie Gedächtnis oder Aufmerksamkeit. Interessant sind die Testverfahren, die gut zwischen depressiven Patienten und unbeeinträchtigten Kontrollprobanden trennen können.

In den nächsten Kapiteln enthalten deshalb einen Überblick über Informationsverarbeitungstheorien der Depression und die Neuropsychologie der Depression. In Abschnitt 2.7 folgt die Darstellung funktioneller Studien mit kognitiver Stimulation.

### **2.3 Informationsverarbeitungstheorien der Depression**

Ausgehend von der Beobachtung, dass sich die Gedanken depressiver Patienten um Selbstabwertungen, eigene Misserfolge usw. drehen, konzentrierten sich die ersten kognitiven Theorien der Depression auf die Inhalte depressiven Denkens (Ellis, 1962; Seligman, 1975; Beck, 1976) (vgl. Kap. 2.1). Nachfolgende Theorien fokussierten Veränderungen in Prozessen der Informationsverarbeitung, um die Veränderungen der Inhalte depressiven Denkens erklären zu können (Ehlers & Lüer, 1996). Einzuordnen sind die Ansätze in die theoretischen Rahmenbedingungen kognitionspsychologischer Theorien. Ein prominenter Ansatz ist der der Teilprozessverarbeitung, der davon ausgeht, dass Informationsverarbeitung ein Prozess in der Zeit ist, der untergliedert werden kann in seriell oder parallel ablaufende, aber klar abgrenzbare Basisschritte der Transformation (Neisser, 1974; Sanders 1980; Bourne & Ekstrand, 1992). Übertragen auf die klinisch-neuropsychologische Forschung wird nach Störungen in diesen Basisprozessen gesucht, die Auswirkungen auf höhere Verarbeitungsstufen haben und sich schließlich als Symptom manifestieren (Shallice, 1988). Für die Depression werden dabei Aspekte der Stimmungskontrolle oder der Verarbeitung emotionaler Information eingeordnet in diesen Informationsverarbeitungsansatz. In Vorstellungen zur Organisation des Ablaufes der Subprozess-Schritte wird unterschieden zwischen eher reizgesteuerter automatischer Verarbeitung (bottom-up) und konzeptgesteuerter, kontrollierter Verarbeitung (top-down) (Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977; Hasher & Zacks, 1979). Zentral in der Diskussion ist dabei eine postulierte Kapazitätsbeschränkung einzelner Teilschritte und des Gesamtsystems. Ein zentraler Ansatz der Depressionsforschung geht von Veränderungen in der Kapazität der Informationsverarbeitung aus. Besonders die Forschung zu selektiver Aufmerksamkeit widmet sich den Gesetzmäßigkeiten der Zuweisung von Kapazitätsressourcen (vgl. Kap. 2.6 zur selektiven Aufmerksamkeit). Sie spielt damit auch für die Depressionsforschung eine große Rolle. Im Folgenden werden wichtige Ansätze der kognitionspsychologischen Depressionsforschung etwas ausführlicher vorgestellt. Die Ansätze lassen sich grob in Netzwerkmodelle und Kapazitätsmodelle unterscheiden.

#### **2.3.1 Netzwerkmodelle**

Ein Modell, dass sich weitgehend auf die Verarbeitung affektiver Information beschränkt, ist das assoziative Netzwerkmodell von Bower (1981). Auf der Basis von Befunden zu stimmungsgeladenen Erinnerungsleistungen (Bower, 1981) (Probanden können Gedächtnisinhalte am besten erin-



nern, wenn sie sich bei Abruf in derselben Stimmung wie beim Lernen befinden) formuliert er ein semantisches Netzwerkmodell für Emotionen in Anlehnung an frühere semantische Netzwerkmodelle (Anderson & Bower, 1973; Collins & Loftus, 1975). In einem solchen Netzwerk sind Konzepte, Schemata, Ereignisse und eben auch Emotionen als „Knoten“ repräsentiert, die untereinander durch assoziative Bahnen verknüpft sind. Jede unserer Emotionen ist durch einen solchen Knoten repräsentiert und assoziativ mit Ereignissen verknüpft, die mit dieser Emotion verbunden war; ebenso bestehen Verknüpfungen zu Bewertungen, Mustern autonomer Aktivierung und Ausdrucksverhalten. Für die Depression ergibt sich aus dem Postulat der stimmungsgebundenen Erinnerungen die Annahme, dass in depressiver Stimmung Erinnerungen voraktiviert werden, die mit dieser Emotion verbunden sind (Stimmungskongruenzeffekt), so dass Hinweisreize, die unter anderen Umständen nicht zu dieser Erinnerung geführt hätten, diese aktivieren können. Dies hält die Aktivierung des Depressionsknotens aufrecht, der seinerseits durch assoziative Aktivierungen zur Aufrechterhaltung des emotionalen Zustandes beiträgt. Neben Erinnerungen werden aber auch andere Bahnungseffekte erzielt, welche die Salienz stimmungskongruenten Materials erhöht, was die selektive Aufmerksamkeit begünstigt. Das Netzwerkmodell von Bower hat in der Folgezeit Erweiterungen erfahren, einmal, um neben der Aufrechterhaltung die Entstehung von Depression mit erklären zu können (Teasdale, 1983), zum anderen, um Aspekte der Elaboration/ Verarbeitungstiefe und Kapazitätsbegrenzung zu integrieren (Ingram, 1984).

Empirische Befunde konnten die Netzwerkmodelle nur teilweise bestätigen. Eine Meta-Analyse von Ucross (1989) sieht nur moderate Effekte für stimmungsgebundene Erinnerungsprozesse, reiche Bestätigung findet jedoch der Stimmungs-Kongruenz-Effekt (in schlechter Stimmung werden Ereignisse erinnert, die damit assoziiert sind, unabhängig davon, ob sie unter der Stimmung gelernt wurden) (Ucross, 1989). Depressive Patienten erinnern in unglücklicherer Stimmung mehr negative autobiographische Ereignisse oder mehr von negativ gefärbtem Lernmaterial als in weniger unglücklicher Stimmung (Clark & Teasdale, 1982; Rusting, 1998). Was Aspekte der Aufmerksamkeit betrifft, sind die Befunde noch heterogener. Rusting (1998) kommt in dem Überblick zu Einfluss von Stimmung auf verschiedene Aspekte der Informationsverarbeitung zu dem Schluss, dass die Befunde insgesamt zu uneinheitlich sind, um die Gültigkeit des assoziativen Netzwerkmodells in toto zu bestätigen. Da das Modell beschränkt ist auf die Verarbeitung affektiver Information, sind mögliche Veränderungen in der Informationsverarbeitung allgemein, wie Verlangsamung, Defizite in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutiven Funktionen (vgl. Kap. 2.4) nicht erklärbar.

### 2.3.2 Kapazitätstheorien

Theoriemodelle, die auch die Verarbeitung von Reizen einbeziehen, die nicht unmittelbar etwas mit dem emotionalen Zustand zu tun haben, sind Modelle, die Kapazitätsbegrenzungen zu Grunde legen.

Das Modell begrenzter kognitiver Kapazität von Ellis & Ashbrook (1988), geht - auf der Basis der Annahme begrenzter kognitiver Kapazität besonders bei kognitiv beanspruchenden, kontrollierten Prozessen – davon aus, dass durch die Beanspruchung durch den emotionalen Zustand dem Depressiven kognitive Ressourcen verloren gehen, die für andere Aufgaben fehlen und sich in Leistungsminderungen äußern. Je schwerer die Depression und damit je einbindender der emotionale Zustand, desto schlechter die kognitiven Leistungen bei entsprechend beanspruchenden Leistungen. Es handelt sich demnach um eine Interaktion der Stimmung und der kognitiven Beanspruchung, die das Ausmaß des Defizits bestimmt (Ellis & Ashbrook, 1988). Die kognitive Beanspruchung ist dabei bestimmt durch die Strukturiertheit der Aufgabe und persönliche Relevanz. Hoch beanspruchend dürften daher Aufgaben mit geringer Strukturiertheit und wenig persönlicher Relevanz sein – eine mögliche Erklärung für Verarbeitungsdefizite bei neutralem Material.

Bestätigung findet das Modell vor allem bei Gedächtnisaufgaben mit Stimmungsinduktion (Ellis, Thomas et al., 1984). Befunde für depressive Patienten zeigen weniger eindeutige Befunde: So konnten Hertel & Rude (1991b) den erwarteten Leistungsminderungseffekt in Gedächtnisaufgaben bei steigendem Anspruch zwar für Probanden mit Stimmungsinduktion nachweisen, nicht jedoch bei depressiven Probanden; die konnten ihre Leistungen mit steigendem Anspruch und Strukturiertheit eher steigern (Hertel & Rude, 1991b). Auch andere Studien fanden eine Leistungssteigerung durch zusätzliche Aufgaben (z.B. Krames & MacDonald, 1985).

Diese Befunde nähren die Diskussion, ob es sich tatsächlich – aufgrund von Rumination etc. – um eine Kapazitätsminderung handelt, oder ob aufgrund von Antriebsmangel und aus Motivations-schwierigkeiten weniger Kapazitäten für die Aufgabe erschlossen werden.

Eine weitere mögliche Hypothese führt Hertel (1997) mit der Annahme von Defiziten in der kognitiven Kontrolle ins Feld. Sie stützt sich dabei auf Befunde, dass die Leistungen depressiver Probanden sich verbessern, wenn Aufmerksamkeit durch die Aufgabenstellung gezielter auf die Aufgabe fokussiert wird (z.B. in einer Satzergänzungsaufgabe, wo das Zielwort nur kurz dargeboten wurde und die Probanden explizit aufgefordert waren, es laut zu wiederholen (fokussiert) vs. einer Bedingung, in der das Zielwort länger präsentiert wurde und die Probanden nicht explizit zum lauten Wiederholen aufgefordert waren (unfokussiert) (Hertel & Rude, 1991a)). Defizite in der Leistung depressiver Patienten hätten ihren Ursprung damit nicht in mangelnder Kapazität, sondern in mangelnder Kontrollmöglichkeit bezüglich interferierender Gedanken/ Ereignisse. Wenn die Strukturiertheit der Aufgabe es den Patienten erleichtert, Irrelevantes auszublenden, können sie ihre Leistungen steigern.

Dieser Argumentationsstrang führt zum Phänomen der kognitiven Kontrolle – einer Funktion, die eng mit dem präfrontalen Kortex verbunden wird. Selektive Aufmerksamkeit ist ein elementarer Mechanismus, mit begrenzter Kapazität umzugehen. Auch neuropsychologische Befunde diskutieren Aufmerksamkeit als mögliche Basisvariable, deren Störung auch in anderen Bereichen zu Einschränkungen führt (vgl. das nächste Kapitel). Neuropsychologische Befunde zur Depression werden deshalb mit dem Schwerpunkt der Aufmerksamkeitsprozesse dargestellt.

## **2.4 Die Neuropsychologie der Depression**

Kognitive Veränderungen bei depressiven Patienten und Patientinnen werden als prominent in drei großen Bereichen beschrieben: Aufmerksamkeit/ Konzentration, exekutive Funktionen und Gedächtnis. Ebenfalls auffällig - wenn auch weniger eindeutig - sind Verarbeitungsgeschwindigkeit, Sprache und visuell-räumliche Funktionen (Austin, 2001; Liotti & Mayberg, 2001; Naismith et al., 2003; Beblo, 2004). Die Art der Defizite lässt Liotti & Mayberg (2001) an das Bild einer subkortikalen Demenz denken<sup>9</sup> („*a picture called by some 'subcortical dementia'*“ p. 122).

Die Angaben zu Inzidenzraten neuropsychologischer Defizite bei depressiven Patienten schwanken zwischen 20 – 70 %. Gründe dafür liegen möglicherweise im Einsatz verschiedener Testverfahren aber auch in der Klassifizierung der Erkrankung und in der Bemessung des Schweregrades sowie - gerade bei älteren Patienten - in der Abgrenzung zur Demenz. Die hohen Komorbiditätsraten von Demenz und Depression im Alter führten zur Diskussion, ob eine Depression mit neuropsychologischen Defiziten nicht prädisponiert zur Entwicklung einer Demenz bzw. schon als beginnende Demenz zu interpretieren sei (Beblo & Herrmann, 2000).

Wohl auch, weil Gedächtnisstörungen das Kardinalsymptom der senilen Demenz vom Alzheimer-typ sind, und es von hoher klinischer bzw. therapeutischer Relevanz ist, Depression und Demenz trennen zu können (nicht zuletzt zur Wahl des „richtigen“ Psychopharmakon), sind Gedächtnisdefizite bei depressiven Patienten am besten untersucht (Beblo, 2004). Die meisten Studien haben Einschränkungen im deklarativen/ expliziten Gedächtnis depressiver Patienten gefunden. Eine Metaanalyse zu Gedächtniseinschränkungen depressiver Patienten zeigt deutliche und stabile Zusammenhänge zwischen Gedächtnisdefiziten und depressiver Symptomatik (Burt, Zembar et al., 1995). Dies betrifft beispielsweise den Abruf und die Wiedererkennensleistung bei verbalem Material (Brown, Scott et al., 1994) und die Reproduktion nonverbalen Materials (Austin et al., 1999). Für einen Überblick vgl. die Arbeiten von Beblo (2004) und Beblo und Herrmann (2000).

---

<sup>9</sup> In den 50-er Jahren wurde für die neuropsychologischen Defizite der Depression der Begriff der „Pseudodemenz“ geprägt (Beblo, 2004)

Für eine Einschränkung von Exekutivfunktionen gibt es ebenfalls eine breite Belegbasis. Insbesondere scheinen die kognitive Flexibilität und sog. „fluency“-Leistungen (wie Wortflüssigkeit) betroffen (Veiel, 1997; Naismith et al., 2003; Beblo, 2004). Unter kognitiver Flexibilität werden Funktionen wie die Umstellung von Denk- und Verhaltensleistungen unter veränderten Wahrnehmungs- oder Situationsanforderungen verstanden, Fluency-Leistungen haben zusätzlich einen produktiven Aspekt. Typische Tests für exekutive Funktionen sind Aufgaben zur Wortflüssigkeit, zu Planen und Problemlösen aber auch Aufgaben zu Interferenz bei widerstreitenden Antwortmöglichkeiten, die einige Autoren eher als Aufmerksamkeitsaufgabe (selektive Aufmerksamkeit) werten (vgl. Kap. 2.6.2). Diese Befunde zu eingeschränkten exekutiven Funktionen bei depressiven Patienten werden oft in Verbindung gebracht mit morphologisch-strukturellen Auffälligkeiten besonders in fronto-striatalen Netzwerken des Gehirns (vgl. Kap. 2.2). Depressive Patienten zeigen Einschränkungen in der Wortflüssigkeit (z.B. Brown et al., 1994; Okada, Okamoto et al., 2003), in kognitiver Flexibilität (operationalisiert mit dem Trail-Making-Test B, wo Zahlen und Buchstaben abwechselnd miteinander verbunden werden sollen) (Caine, 1981; Austin, Ross et al., 1992) und in Aufgaben zu Planen und Problemlösen (z. B. operationalisiert mit dem Tower of London-Test) (Moreaud, Naegele et al., 1996; Elliott et al., 1997).

Auch was Aufmerksamkeitsleistungen betrifft, gibt es eine Reihe von Befunden, die auf eine Einschränkung depressiver Patienten in diesen kognitiven Funktion hinweisen (Mialet, Pope et al., 1996; Liotti & Mayberg, 2001). Zur Daueraufmerksamkeit unter monotonen Reizbedingungen existiert ein Befund von Weinberg & Harper (1993), die von Einschränkungen depressiver Patienten berichten. Mehr Hinweise deuten auf Defizite in geteilter Aufmerksamkeit (häufig gemessen über den Zahlen-Symbol-Test aus dem Hamburg Wechsel Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE) (Hart & Kwentus, 1987; Beblo & Herrmann, 2000).

In der neuropsychologischen Diagnostik werden Aufmerksamkeitsdefizite häufig als Basisvariable definiert, deren Störung zu Beeinträchtigungen auch in anderen kognitiven Bereichen führen (von Cramon, Mai et al., 1993). Ohne Aufmerksamkeit scheint es eine Weiterverarbeitung von Information nicht zu geben (vgl. auch Kap. 2.6 und Pessoa, Kastner et al., 2003). Vor diesem Hintergrund wird deshalb schon länger diskutiert, ob beispielsweise die Gedächtnisdefizite depressiver Patienten tatsächlich Störungen im Gedächtnis reflektieren oder aber auf Beeinträchtigungen in anderen Bereichen, wie etwa der Aufmerksamkeit, beruhen (Beblo, 2004). Hertel (1997) vermutet hinter Defiziten der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses eine gemeinsame Grundlage in veränderter Aufmerksamkeitskontrolle des Systems bei depressiven Patienten. Schlechtere Gedächtnisleistungen für neutrales Material sollen demnach auf Intrusionseffekten bevorzugt negativer Information während der Einspeicherung ins Gedächtnis beruhen. Dies betrifft vor allem selbstbezogene Information, die besonders aufmerksamsfordernd ist. Hertel (1997) bringt dies in Zusammenhang

mit dem Phänomen der Rumination bei depressiven Patienten, dem Grübeln über selbstbezogene Inhalte (vgl. dazu Nolen Hoeksema, 1987).

Ähnlich wie in der Diskussion der neuroanatomischen Grundlagen der Depression (vgl. Kap. 2.2) wird bei neuropsychologischen Auffälligkeiten diskutiert, inwiefern die Heterogenität der Befunde über eine Bildung von Subgruppen bzw. über die Einbeziehung möglicher Moderatorvariablen zu erklären ist. Erwogen werden dabei die Schwere der depressiven Störung bzw. der Remissionsgrad, das Alter der Patienten allgemein, das Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, Motivation, die Verarbeitung von Misserfolg, Art und Effekte der antidepressiven Medikation, Dauer der Hospitalisierung, Anzahl depressiver Episoden und Geschlecht (Beblo & Herrmann, 2000). Austin et al. (1999) berichten für Patienten mit Depression mit melancholischen Merkmalen Einschränkungen in Gedächtnisaufgaben und Aufgaben zu selektiver Aufmerksamkeit, während nicht-melancholische Patienten sich als weitgehend uneingeschränkt zeigen. Schatzberg et al. (2000) zeigen ähnliches für depressive Patienten mit und ohne psychotische Symptome: Patienten mit psychotischen Symptomen erwiesen sich als deutlich kognitiv eingeschränkter.

Kriterien, die sich mit der Diskussion um die neuroanatomischen Auffälligkeiten decken, sind damit sicher (neben der Unterscheidung uni- und bipolar) das Alter bzw. das Ersterkrankungsalter, die familiäre Häufung (Depression mit melancholischen Merkmalen) und die Anwesenheit psychotischer Symptome (vgl. Kap. 2.2).

Dabei zeigt sich offensichtlich keine einfache lineare Beziehung zwischen Schweregrad der Depression und Ausmaß neuropsychologischer Defizite, auch scheinen die Symptome und neuropsychologische Auffälligkeiten im zeitlichen Verlauf unabhängig voneinander aufzutreten. So gibt es Hinweise auf neuropsychologische Defizite auch in Remission, ein Befund, der hauptsächlich in Zusammenhang mit strukturellen Schädigungen diskutiert wird. Ein relativ klarer Zusammenhang zeigt sich mit dem Alter. Neuropsychologische Auffälligkeiten treten vorwiegend bei älteren Patienten auf. Aber auch hier gibt es Gegenbefunde (vgl. Beblo, 2004). Widersprüchlich ist auch die Befundlage hinsichtlich des Alters der Erstmanifestation, hier gibt es Befunde sowohl für deutlichere neuropsychologische Einschränkungen bei älteren Ersterkrankten wie bei jüngeren Ersterkrankten.

Eine Frage, die im Zusammenhang mit der Depression immer wieder diskutiert wird, ist, ob eine schlechtere Leistung der Patienten nicht einfach mit mangelnder Motivation zu erklären ist. Studien, die diesen Zusammenhang explizit untersuchten, sprechen eher gegen diese Hypothese (vgl. auch Hertel, 1997), allerdings scheinen depressive Patienten durch Misserfolge in der weiteren Aufgabenbearbeitung stärker beeinträchtigt als gesunde Kontrollprobanden (Elliott, Sahakian et al., 1998) – was allein aber die neuropsychologischen Defizite nicht erklären kann.

Im Zusammenhang mit antidepressiver Medikation wird das anticholinerge Nebenwirkungsprofil besonders der Trizyklika diskutiert. Acetylcholin wird als zentraler Transmitter für Gedächtnispro-

zesse und Repräsentation neuartiger Information angesehen (Yu & Dayan, 2002). Es wird argumentiert, dass sowohl (positive) antidepressive Wirkungen, als auch (negative) anticholinerge Wirkweisen eine Rolle spielen. Studien, welche die Dauer der Hospitalisierung als Variable benutzen, zeigen in der Regel deutlichere neuropsychologische Defizite bei hospitalisierten Patienten. Ebenso zeigt sich ein Zusammenhang mit der Anzahl vergangener Episoden (Beblo & Herrmann, 2000).

Zusammenfassend zeigt sich für die Neuropsychologie der Depression ein sehr heterogenes Bild. Diskutiert werden unterschiedliche Einflussvariablen für neuropsychologische Auffälligkeiten, wie Subtypus oder Erkrankungsdauer. Als deutlichste Befunde lassen sich Einschränkungen in den sog. exekutiven Funktionen und der Basisfunktion der selektiven Aufmerksamkeit isolieren (vgl. auch Veiel, 1997). Um des Wesen der Defizite näher zu beleuchten, werden im nächsten Abschnitt insbesondere die Befunde zur selektiven Aufmerksamkeit noch etwas ausführlicher dargestellt. Der Fokus liegt dabei auf möglichen Defiziten von Aufmerksamkeitskontrollprozessen, die für beide Funktionsgruppen (exekutive Funktionen wie selektive Aufmerksamkeit) eine entscheidende Rolle spielen.

## **2.5 Befunde zu selektiver Aufmerksamkeit und Depression**

Studien, die spezifischere Aufmerksamkeitsprozesse untersucht haben, konzentrieren sich auf die sequentielle Analyse des Informationsverarbeitungsprozesses, den Vergleich von automatischer vs. kontrollierter Verarbeitung, die Analyse von Aufmerksamkeitsressourcen und die Effektivität von selektiver Aufmerksamkeit bei depressiven Patienten (Mialet et al., 1996). In ihrer Übersichtsarbeit kommen Mialet und Kollegen (1996) zu dem Schluss, dass die Aufmerksamkeitsleistung depressiver Patienten in ihrer Effizienz gemindert ist (auf frühen wie auf späten Stufen der Informationsverarbeitung). Entscheidend sei dabei nicht die Ausrichtung des Fokus, vielmehr eine generelle Minderung der Aufmerksamkeitsintensität. Hertel & Rude (1991a) gehen davon aus, dass durch klarere Aufgabenstrukturierung und expliziter Stützung der Aufmerksamkeit die Leistungen depressiver Patienten verbessert werden können (Hertel & Rude, 1991a). Andere Autoren übertragen dies auf Gedächtnisprozesse im Sinne einer mangelnden Effizienz der aufmerksamkeitsallokierenden Exekutive des Arbeitsgedächtnisses (Channon, Baker et al., 1993). Das Wesen depressiver Aufmerksamkeitsdefizite bleibt damit recht vage. Verschiedene Modellvorstellungen der Depression gehen davon aus, dass die Aufmerksamkeitsdefizite zustande kommen infolge von Kapazitätseinschränkungen in der Informationsverarbeitung durch irrelevantes Material/ Gedanken (Ellis & Ashbrook, 1988). Hertel (1997) sieht dahinter ein Inhibitionsdefizit. Depressive sind weniger gut in der Lage irrelevantes Material am „Betreten“ des Arbeitsgedächtnisses zu hindern: ein Ausdruck mangelnder kognitiver Kontrolle. In einer Studie operationalisiert sie die Interferenzbedingung

mittels selbstfokussierendem Material, das zum Grübeln über die eigene Person (Rumination) einlädt. In einem vollständig gekreuzten Design untersucht sie dysphorische und nicht-dysphorische Studenten mit und ohne Ruminationsbedingung und einer Kontrollbedingung mittels einer Wortpaar-Gedächtnisaufgabe. Die dysphorischen Studenten, die zu Rumination „eingeladen“ wurden, zeigten schlechtere Gedächtnisleistungen (Hertel, 1998).

Es existieren nur sehr wenige weitere Studien, die ein allgemeines Inhibitionsdefizit depressiver Patienten experimentell zu belegen versuchen. Eine Studie dazu stellen MacQueen et al. (2000) vor: Unipolar depressive Patienten wurden konfrontiert mit einer Negative- Priming- Aufgabe. Die Ergebnisse zeigen ein Inhibitionsdefizit depressiver Patienten insbesondere bei visuellen Merkmalen (Farbe) (MacQueen, Tipper et al., 2000). Eine weitere Gruppe von Studien verwendet den Stroop-Test als Stimulusmaterial, um eventuelle Disktraktor - Inhibitionsdefizite in der Depression zu belegen.

Trichard et al. (1995) haben die Patienten in einer neuropsychologischen Verlaufsstudie mittels des Stroop- Color- Word- Tests und dem Verbal Fluency Test (VFT) untersucht. Die Autoren haben sich auf 22 schwer depressive Patienten (MADRS-Score > 25) (uni- wie bipolar) beschränkt und sie mit 15 gesunden Kontrollen verglichen (parallelisiert nach Alter, Geschlecht und verbalen Fähigkeiten). Erhoben wurden die Messverfahren zu Beginn der Klinikbehandlung (die meisten Patienten waren mediziert) und am Ende kurz vor der Entlassung. Die Patienten zeigten eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung und einen (damit nicht korrelierten) erhöhten Interferenz-Effekt im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Zum zweiten Untersuchungszeitpunkt war der erhöhte Interferenzeffekt immer noch nachweisbar. Interpretiert wurde dies als über die Stimmungseinschränkungen hinaus persistierendes Defizit der selektiven Aufmerksamkeit. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depressivität und der neuropsychologischen Leistung konnte nicht nachgewiesen werden (Trichard, Martinot et al., 1995).

Der Diskussion um das Wesen des Aufmerksamkeitsdefizites stellen sich Lemelin und Kollegen (1997) explizit: Gemeinhin wird ein erhöhter Interferenzeffekt im SCWT interpretiert als Schwierigkeit, Distraktoren zu inhibieren. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es sich um eine generelle Verlangsamung handelt. Wenn der Grundprozess der Farbbenennung verlangsamt ist (interpretiert als Choice-Reaktion-Task), könnte ein erhöhter Interferenzeffekt auch dadurch erklärbar sein, dass alle nachfolgenden Teilprozesse dieser Verlangsamung unterliegen und diese damit unspezifisch ist (Lemelin, Baruch et al., 1997). Diese Diskussion spiegelt zwei Modelle der veränderten Informationsverarbeitung depressiver Patienten wieder: Den Ansatz der reduzierten Prozesskapazität (Hasher & Zacks, 1979, vgl. Kap.2.3.2) gegen den Ansatz einer Störung in der Hemmung von Distraktorreizen (Ellis, 1991; Hertel, 1997; Joormann, 2000). Um diese Frage zu untersuchen, verglichen Lemelin et al. (1997) die Leistung von 33 unterschiedlich schwer depressiven Patienten mit der von 30 nach Alter und Geschlecht vergleichbarer gesunder Kontrollen. Als Aufgaben wurden

Farbbalkenserien („XXXXX“ in verschiedenen Farben), Nicht-Konfliktwörter (z.B. Tisch), in verschiedenen Tintenfarben geschrieben, verglichen mit der Interferenzaufgabe des SWCT (z.B. „ROT“ in grüner Farbe geschrieben). Die Probanden waren aufgefordert, eine verbale wie motorische Antwort gleichzeitig zu geben. Die Ergebnisse zeigen, dass die depressiven Patienten in allen Bedingungen langsamer geantwortet haben. Ein Unterschied in den Differenzen der Reaktionszeiten zwischen den Bedingungen zeigt einen Effekt der Gruppenzugehörigkeit schon im Kontrast Farbe-Benennen minus nicht-konflikthafter Distraktor. Die Autoren schlussfolgern ein grundsätzliches Defizit depressiver Patienten in der Hemmung von Distraktoren aller Art. Da eine Korrelation besteht zwischen Farbbebenennen und Interferenzeffekt, nicht aber zur reinen Distraktorhemmzeit schließen die Autoren auf eine zusätzliche Prozesskapazitätsbeschränkung. Damit gebe es zwei Quellen der Reaktionszeitverlängerung (das Defizit in der Inhibition und Beschränkungen der Verarbeitungskapazität), was auf zwei unterschiedliche Subgruppen unter den Patienten hinweise (Lemelin et al., 1997).

Eine weitere Verlaufstudie bezüglich des Stroop-Effektes wurde von Thomas et al. (1997) durchgeführt. Hier wurden 34 depressive Patienten in einer computerisierten Stroop-Version untersucht, wobei zusätzlich das SOA (stimulus onset asynchrony) manipuliert wurde. Die Patienten erwiesen sich als eingeschränkt im Interferenzwert. In einer Nachuntersuchung nach 4 Wochen war der Unterschied zwischen den Gruppen verschwunden. Dabei beschreiben die Autoren einen korrelativen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Symptomremission (gemessen über klinische Ratings, HAMD) und dem Grad der Verbesserung der Interferenzleistung (Thomas, Raoux et al., 1997).

Moreaud (1996) hat eine breite Testbatterie eingesetzt (u.a. den SCWT neben Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Tower of Toronto, verbal fluency), um den Grad frontaler Einschränkung von depressiven Patienten im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Symptomatik zu untersuchen. Dabei wurden 16 depressive Patienten vor und nach 21-tägiger antidepressiver Behandlung untersucht und ihre Leistung mit der von 16 parallelisierten gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Autoren beschreiben keinen Zusammenhang von Ausmaß frontaler Einschränkung und depressiver Symptomatik, auch keinen Zusammenhang zur Behandlungsaussicht. Die frontalen Einschränkungen ließen sich im Verlauf nach antidepressiver Behandlung nicht mehr nachweisen (Moreaud et al., 1996)

Paradiso et al. (1997) haben ebenfalls den Stroop-Test zur Messung selektiver Aufmerksamkeit/exekutiver Funktionen eingesetzt. Die Autoren haben nicht symptomatische, remittierte Patienten mit einer rezidivierenden unipolaren depressiven Störung (N= 20) verglichen mit remittierten bipolaren Patienten (N= 11) und gesunden Kontrollprobanden (nur Männer). Die unipolar depressiven Patienten zeigten sich trotz Remission eingeschränkt (im Vergleich zu den bipolaren), was als Traitmarker auch für präfrontale Dysfunktionen diskutiert wird.



Im Rahmen einer aktuellen großangelegten dänischen PET- Studie haben Videbech et al. (in press) 41 depressive Patienten (uni – wie bipolar) mit dem Stroop-Test untersucht (vgl. auch Abschnitt 2.7). Im Kontrast der kongruenten zur inkongruenten Bedingung zeigten die Patienten eine signifikant höhere Interferenz (Videbech, Ravnkilde et al., in press).

Es existieren aber auch eine Reihe von Negativ-Befunden hinsichtlich diskutierter Unterschiede im Stroop-Test:

Degl'Innocenti und Kollegen (1998) haben verschiedene Tests zu Exekutivfunktionen eingesetzt (Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color Word Test, Verbal fluency) und 40 klinisch depressive Patienten verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Die Autoren berichten eine generelle Verlangsamung der Patienten, jedoch keinen spezifischen Inhibitionseffekt, auch fanden sie keinen Zusammenhang der Testbefunde zum Schweregrad der Symptomatik (Degl'Innocenti, Agren et al., 1998).

Schatzberg (2000) hat eine Studie durchgeführt, in der unmedizierte psychotisch und nicht-psychotisch Depressive in ihren neuropsychologischen Leistungen verglichen wurden. Dabei wurde u.a. der klassische SCWT durchgeführt (Lesen von schwarz gedruckten Farbwörtern, Benennen von Farbbalken und Benennen der Tintenfarbe, in der Farbwörter geschrieben sind). Dabei waren beide Patientengruppen in der Leistung vermindert gegenüber gesunden Probanden, die psychotisch depressiven aber deutlicher (Schatzberg et al., 2000).

Egeland et al. (2003) verwendeten den Stroop-Test als Möglichkeit, basale Geschwindigkeitsreduktion von Störungen der selektiven Aufmerksamkeit zu unterscheiden. Die Autoren untersuchten 50 unipolar-depressive medizierte Patienten u.a. mittels des SCWT. Gemessen wurde die Farbbenennzeit, die Wortlesezeit und die Interferenzzeit in der Inkongruenz-Bedingung. Der Interferenzwert wurde bestimmt aus der Subtraktion des tatsächlichen und des erwarteten Interferenzwertes (Summe aus Wortlesezeit und Farbbenennzeit). In dieser Studie zeigten die depressiven Patienten zwar eine insgesamt verlangsamte Reaktionszeit, nach der Berechnung aber keinen erhöhten Interferenzeffekt (Egeland, Rund et al., 2003).

Zusammenfassend stellen sich Ergebnisse zu Einschränkungen der selektiven Aufmerksamkeit bei depressiven Patienten nicht ganz eindeutig dar. Eine Reihe von Befunden weisen ein spezifisches Inhibitionsdefizit nach, kritische Stimmen gehen eher von einer unspezifischen Verlangsamung aus. Eine Integration der Befunde könnte im Sinne Lemelins et al. (1997) in der Annahme einer generellen Verlangsamung liegen, auf die aber zusätzlich ein spezifisches Defizit von Inhibition und kognitiver Kontrolle aufsetzt.

## 2.6 Exkurs 1: Selektive Aufmerksamkeit

Die Überlegung einer Aufmerksamkeitsstörung als entscheidende Basisvariable spielt in mehreren Theorien der depressiven Informationsverarbeitung eine Rolle (vgl. Abschnitt 2.3). In diesem Exkurs wird die Funktion der Aufmerksamkeit allgemein betrachtet und kurz auf deren neuroanatomischen Grundlagen eingegangen. Ein weiterer Unterpunkt behandelt den Mechanismus der Inhibition als ein zentrales Instrument der Implementierung selektiver Aufmerksamkeit.

Die in Übersichtsartikeln zur Aufmerksamkeit immer wieder zitierte Definition von William James (1890): „*Everyone knows what attention is. It is the taking possession of the mind, in clear and vivid form, of one out of several possible objects or trains of thought. Focalisation, concentration of consciousness are of its essence. It implies withdrawal from some things in order to deal effectively with others.*” (zit. nach Müller & Krummenacher, 2002) konzentriert sich auf den wesentlichen Aspekt von Aufmerksamkeit: die Selektion - Selektion von Information auf dem Hintergrund begrenzter Kapazität zur Informationsverarbeitung (perzeptive Selektion) und der Vermittlung und Koordination von Komponenten, die das System zur Erreichung von Handlungszielen benötigt (handlungssteuernde Selektion) (Neumann, 1996; Müller & Krummenacher, 2002). Die zentralen Anliegen der Forschung zur Aufmerksamkeit beschäftigen sich mit Fragen zur Funktionsgrundlage begrenzter Kapazität, der Orte und Mechanismen der Selektion und Funktionen der Aufmerksamkeit (für einen Überblick vgl. Neumann, 1996).

In Theorien, die sich mit der Funktion von Kapazitätsbegrenzung auseinandersetzen, werden zwei entgegengesetzte Standpunkte vertreten: Der klassische geht davon aus, dass Kapazitätsbegrenzung an mangelnden Verarbeitungsressourcen liegt und Selektionsmechanismen braucht, um diese Begrenzung zu überwinden, steht dem Ansatz gegenüber, der Kapazitätsbegrenzung als Leistung des Verarbeitungssystems definiert, um Inputinformation selektiv an Handlungssteuerung zu koppeln. Dies spiegelt sich in der Diskussion um den Begriff der Interferenz wider: Lange galt Interferenz als Folge von Kapazitätsbegrenzung – eine Überlagerung/ gegenseitige Behinderung von Informationsverarbeitungsvorgängen. Die andere Sichtweise sieht Interferenz darin begründet, dass die Ausführung einer Handlung die Bedingungen für die Ausführung einer anderen Handlung verändert. Selektion und Interferenz sind damit nicht die Folge von Kapazitätsbeschränkung ist, sondern deren (zur Handlungssteuerung sinnvolle) Ursache (Neumann, 1996).

Es existieren verschiedene Ansätze zu Ort und Mechanismen der Selektion. Dies ist z.B. die Filtertheorie von Broadbent (1958), die davon ausgeht, dass Reize aufgrund physikalischer Merkmale aus einem sensorischen Speicher zur Weiterverarbeitung selektiert werden, die Attenuations-Theorie nach Treisman (1964), die von einer abgeschwächten Weiterleitung nichtbeachteter Information ausgeht und einen variablen Zeitpunkt der Selektion (wenn auch noch in der perzeptiven Stufe) annimmt oder die Theorie der späten Selektion von Deutsch & Deutsch (1963), die annehmen, dass Selektion von Information erst vor der Stufe der Antwortauswahl stattfindet. In der Diskussion um

frühe und späte Selektion herrschen heute eher integrative Vorstellungen vor. So geht Lavie (1995) davon aus, dass die Anforderungen der Aufgabe entscheidend sind für den Zeitpunkt der Selektion; sind die Kapazitätsanforderungen gering, kann Irrelevantes mit weiterverarbeitet werden, bei hohen Anforderungen wird früh selektiert. Gestützt von Befunden aus der Physiologie wird heute auch eher von einem Kontinuum der Selektion ausgegangen: Erste Mechanismen finden sich (für die visuelle Wahrnehmung) in der Retina, weitere auf dem Verarbeitungsweg im Gehirn. Zunächst wird relativ grob selektiert, später wird genauer auf den relevanten Zielreiz hin ausgewählt (Neuman, 1996). Neben dem Zeitpunkt der Selektion rückt der Mechanismus der Selektion in der neueren Forschung immer mehr in den Vordergrund: Handelt es sich um eine Bahnung / Verstärkung der relevanten Information oder eher um eine Hemmung der irrelevanten? Die meisten Ansätze präferieren die Förderung von Aktiviertheit als den zentralen Mechanismus; empirische Befunde, z.B. bzgl. des negativen Primings oder Parallelen zu den Neurowissenschaften, sprechen aber dafür, Prozesse von Hemmung nicht außer Acht zu lassen (vgl. dazu Kap. 2.6.2 unten).

Mit der Unterscheidung von aufmerksamkeitsfordernder kontrollierter Verarbeitung, die kapazitätsbeschränkt ist und automatischer Verarbeitung (für die Ausführung nicht aufmerksamkeitsfordernder Prozesse) wurde der Aspekt der Selektion gekoppelt mit dem Ausmaß der Automatisität von Prozessen/ Verarbeitungsschritten: Das Ausmaß der nötigen Aufmerksamkeit hat mit Übung/ Lernen zu tun. Die Funktion der Aufmerksamkeit ist damit weniger die Selektion sondern eher die Steuerung der Konfrontation mit neuer Information (Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977). Aus der Vorstellung einer graduellen Abstufung von Automatisität entwickelte sich im Rahmen konnektivistischer Ansätze die Vorstellung des „Parallel Distributed Processing Models“ (PDP-Modelle) der Aufmerksamkeit (Rumelhart, Hinton et al., 1986). Die Vorstellung geht von einem Netzwerk verbundener Verarbeitungsmodulen aus, die wiederum aus einzelnen verknüpften Untereinheiten bestehen. Jede Einheit ist ein einfaches Informationsverarbeitungselement, das Input aus anderen Einheiten erhält und sie an weitere Einheiten abgibt. Information in diesem Netzwerk ist repräsentiert als ein Aktivitätsmuster über diese Einheiten innerhalb der Module (Aktivität ist dabei kontinuierlich abstufbar). Verarbeitung bedeutet die Weitergabe von Signalen zwischen den Modulen. Die Module untereinander sind über Pfade verbunden. Die Geschwindigkeit und Genauigkeit der Informationsverarbeitung ist bestimmt über die Geschwindigkeit und Genauigkeit, mit der die Information diese Pfade entlang läuft. Dies wiederum ist abhängig von der Stärke der Pfade – je stärker, ausgetretener ein Pfad, desto schneller und akkurater der Informationsverarbeitungsfluss. Die Stärke der Pfade kann durch Übung moduliert werden (wiederholtes Benutzen der Verbindung). Interaktionen zwischen Prozessen entstehen, wenn zwei Verarbeitungsprozesse auf dasselbe Modul zurückgreifen. Wenn die beiden Prozesse sich unähnlich sind, wird Interferenz entstehen, da die Aktivitätsmuster sich widersprechen, die Verarbeitung beider Prozesse wird behindert. Sind die Prozesse sich ähnlich, entsteht eher eine Erleichterung der Weiterverarbeitung. Aufmerksamkeit bedeutet in dieser Vorstellung die Modulation der Responsivität einzelner

Verarbeitungsmodule und ist damit kein eigenständiger Prozess, sondern einfach eine weitere Quelle von Input, der die Weiterverarbeitung unterstützt.

Mit dem Argument, dass Kapazitätsbeschränkung weniger die Ursache denn die Folge von Selektion ist, rückt die Selektion in den Vordergrund der Diskussion um die Funktion von Aufmerksamkeit. Ansätze dazu sind Überlegungen zur Notwendigkeit der Selektion zur Gedächtniseinspeicherung bzw. der Reaktivierung von zum Schema gehörigen Aspekten in der Verarbeitung neuer Information. Ein anderer Ansatz sieht Selektion als zentral für die Handlungssteuerung – höheren Lebewesen steht eine Fülle von Aktionsmöglichkeiten zur Verfügung, aus der zielrelevante Handlungsstrategien selektiert werden müssen (Neumann, 1996). Aufmerksamkeit ist damit kein einheitliches Konstrukt, sondern (ähnlich wie Gedächtnis) ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von Mechanismen.

### **2.6.1 Neuroanatomie der Aufmerksamkeit**

Neuroanatomisch ist die visuelle Aufmerksamkeit am detailliertesten untersucht. Regionen, welche die Kontrolle über die Filterung irrelevanter Information übernehmen – das System der selektiven Aufmerksamkeit – werden sowohl innerhalb als auch außerhalb des visuellen Verarbeitungsweges angenommen (bottom-up wie top-down). Die Erkenntnisse darüber entstammen hauptsächlich Läsionsstudien, die verschiedene Grade von Neglect produzieren, der Unfähigkeit, die Aufmerksamkeit in bestimmte Teile des Raumes zu richten. Areale, die dabei eine Rolle spielen, sind der parietale Kortex, der frontale Kortex, der Gyrus cinguli, die Basalganglien, der Thalamus und das Mesencephalon mit den Colliculi superiores. Dieselben Areale zeigen sich in bildgebenden Verfahren (Webster & Ungerleider, 1998; Cabeza & Nyberg, 2000). Die beiden Modelle der Aufmerksamkeit von Mesulam (1998, 1999) und Posner und Kollegen (1994, 1998) gehen beide grundsätzlich von der Idee der Aufmerksamkeit als „Spotlight“ aus, welche die Verarbeitung des illuminierten Items erleichtert.

Das Modell von Mesulam nimmt interagierende Regionen parietal, cingulär und frontal an, alle beeinflusst vom aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS). Die parietale Komponente erstellt eine interne Repräsentation der äußeren Welt, die cinguläre Komponente sorgt für die Verteilung von motivationaler Bewertung und die frontale Komponente koordiniert die motorischen Programme für Exploration, Erreichen, Fixierung usw. Die retikuläre Komponente sorgt für ein generelles Arousallevel (Mesulam, 1998, 1999). Die Systeme sind stark reziprok miteinander ebenso wie mit subkortikalen Strukturen verbunden. Reziproke Verbindungen auch mit anderen kortikalen Arealen ermöglicht Parallelverarbeitung. Die zentralen Merkmale des Modells sind starke Interkonnektivität, Kapazität für Integration und Parallelverarbeitung, damit hohe Flexibilität.

Posners Modell (Posner, 1994) legt dieselben neuroanatomischen Korrelate zugrunde. Er unterteilt ein posteriores attentionales Netzwerk (dazu gehören der parietale Cortex, das Pulvinar, der Tha-

lamus und die Colliculi superiores), ein anteriores attentionales Netzwerk (dazu gehören der anteriore Gyrus Cinguli (AGC) und frontale prämotorische Areale) und ein Vigilanznetzwerk. Das posteriore Netzwerk ermöglicht die Orientierung der Aufmerksamkeit auf einen Ort. Der parietale Cortex ist zuständig für die Loslösung der Aufmerksamkeit, das Pulvinar für die Bindung der Aufmerksamkeit an einem neuen Ort und der Colliculus superior für die Bewegung der Aufmerksamkeit von einem Ort zum nächsten. Dieses System wird als dem Bewusstsein nicht zugänglich angenommen. Das anteriore Netzwerk ist zuständig für die Detektion von Ereignissen und Handlungsvorbereitung; ihm wird exekutive Kontrollfunktion zugeschrieben und es ist bewusst (Posner & DiGirolamo, 1998). Das Vigilanznetzwerk bezieht den Locus coeruleus mit dem noradrenergen Aktivationsystem mit ein, das für Aufrechterhaltung von „Wachheit“ zuständig ist. Es erlaubt den beiden anderen Systemen, effizient zu arbeiten.

Auf neuronaler Ebene zeigen Einzelzelleableitungen erhöhte Feuerraten vor und während der Verarbeitung erwarteter Stimuli – damit steigt die Wahrscheinlichkeit, den „Wettbewerb“ um Verarbeitungsressourcen zu gewinnen (Haxby, Courtney et al., 1998; Pessoa et al., 2003). Die Initiierung der Veränderung der Feuerungsrate geschieht auf ein top-down-Signal wie auch bottom-up-Prozesse hin (Desimone & Duncan, 1995). Falls keinerlei Aufmerksamkeitsressourcen zur Verarbeitung eines Stimulus vorliegen, wird auch auf basaler Ebene (primäre sensorische Areale) keine Aktivierung sichtbar – auch nicht bei emotional valentem Material, wo eine vollautomatische Stimulusevaluation angenommen wurde (Pessoa et al., 2003). Aufmerksamkeitsbezogene Veränderungen in der neuronalen Aktivität können dabei die Effekte modulatorischer Einflussnahme reflektieren oder aber die Kontrollsysteme dieser Einflüsse spiegeln. Die Veränderungen werden sichtbar in der Amplitude oder der räumlichen Ausdehnung einer Aktivierung. Andere Wege sind eine Veränderung in der Spezifität der neuronalen Antwort wie eine Veränderung in der Konnektivität zwischen Regionen (Haxby et al., 1998).

Desimone & Duncan (1995) haben ein integratives Modell vorgestellt, das Aufmerksamkeit als wettstreitende neuronale Prozesse begreift (Desimone & Duncan, 1995). Der Wettstreit kann dabei bottom-up wie top-down moduliert werden. Verhaltensrelevanten Objekten wird durch Bahnung ein Verarbeitungsvorteil verschafft. Der Mechanismus arbeitet auf der Ebene der rezeptiven Felder. Lokale Aufmerksamkeitsmodulierung ist nach dieser Modellvorstellung wesentlich entscheidender als übergreifend angelegte Netzwerke. Gewinnt ein Objekt in einem Teil des visuellen Systems einen Vorteil, ist es begünstigt, die Kontrolle im gesamten System zu übernehmen. Entscheidende Punkte für einen neuronalen Erklärungsansatz, der behaviorale Daten gut integrieren kann, sind demnach: Exponentielle Verarbeitungsdynamik, Wettstreit durch Beeinflussung der Verarbeitungsrates und aufgabenabhängige Gewichtung. Aufmerksamkeit ist damit keine Aufgabe, die einem bestimmten System im Gehirn zuzuordnen ist, sondern ein Zustand des Netzwerkes als ganzes, die

Konvergenz der Verarbeitung multipler Eigenschaften eines Objektes (Müller & Krummenacher, 2002).

### 2.6.2 Inhibition

Die Metaphern von Bahnung legen nahe, dass der der Selektion zugrundeliegende Mechanismus eine Aktivierung und Verstärkung relevanter Reizmerkmale ist. Tatsächlich scheint es nachvollziehbarer, Relevantes zu verstärken, als die viel größere Fülle des Irrelevanten zu hemmen (Neumann, 1996). Dennoch gibt es Befunde, die dafür sprechen, dass Hemmmechanismen eine entscheidende Rolle im Aufmerksamkeitsprozess spielen (Milliken & Tipper, 1998). Hasher & Zacks et al. (1999) benennen drei zentrale Funktionen von Inhibitionsprozessen: (1) Verhinderung des Zugangs irrelevanten Materials zum Arbeitsgedächtnis, das gleichzeitig mit zielrelevantem Material aktiviert wurde; (2) Verhinderung einer „Rückkehr“ einmal abgewiesenen Materials und (3) Unterdrückung von ehemals relevanter oder irrelevanter Information, die schon Zugang zum Arbeitsgedächtnis gefunden hat. Defizitäre Inhibitionsprozesse führen zu Irritierbarkeit, Vergesslichkeit und ineffizienter Beschäftigung mit aufgabenirrelevantem Material (Hasher, Zacks et al., 1999). Smith & Jonides (1998) definieren Inhibition als einen der drei exekutiven Prozesse<sup>10</sup> des Arbeitsgedächtnisses (neben „Attention-switching“ und „Monitoring“). Als zentrale exekutive Funktion wird Inhibition im linkslateralen PFC angesiedelt: Die Autoren referieren PET und fMRT-Untersuchungen, die Inhibition als Prozess, trennbar von Speicher- und Wiederholprozessen im Arbeitsgedächtnis, darstellen (Smith & Jonides, 1998). In Theorien zum Arbeitsgedächtnis und vor allem zur zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses wird Inhibition als entscheidendes Instrument der Exekutive betrachtet, die neuronale, mentale oder behaviorale Aktivität dämpft (Norman & Shallice, 1986; Baddeley, 1996). Defizite dieser Exekutive werden neuropsychologisch eng mit frontalen Funktionen verknüpft. Damit verschwimmt nicht nur die Grenze zwischen Aufmerksamkeit und Gedächtnisfunktionen, sondern auch die Grenze zwischen Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen. Hasher & Zacks (1999) nehmen defizitäre Inhibitionsfähigkeit als Erklärungsmöglichkeit für Kapazitätsbeschränkungen im Alter an. Folgen von Inhibitionsdefiziten wären ein Mehr an Information im Arbeitsgedächtnis, einschließlich irrelevanter Information und deren Assoziationen. Das Entfernen von irrelevanter Information aus dem Arbeitsgedächtnis ist schwieriger und es kommt zu vermehrten Interferenzeffekten. Eine wichtige Theorie der depressiven Erkrankung ist das Modell der Ressourcenbeschränkung, die durch mangelhafte Inhibition irrelevanten Materials im Arbeitsgedächtnis zustande kommen könnte.

Über den Mechanismus der Inhibition ist noch wenig bekannt. Anleihen werden genommen aus der Physiologie: Neuronale Inhibition bedeutet eine weitere Depolarisation der zu hemmenden Zelle,

---

<sup>10</sup> Exekutive Prozesse meinen nach diese Auffassung die Koordination und Manipulation von Information im Arbeitsgedächtnis

damit die Schwelle der Erregbarkeit herabgesetzt ist (Klinke & Silbernagl, 2003). Diese Analogie muss sich jedoch immer bewusst sein, dass es sich um verschiedene Erkenntnisebenen handelt: Kognitive Inhibition ist ein rein hypothetisches Konstrukt, auf das aus Verhaltensbeobachtungen nur indirekt geschlossen werden kann. Neuronale Inhibition ist ein physiologischer Mechanismus. Nach Marr (1982) kann diese Ebenen (das beobachtbare Verhalten einerseits und die neuronale Implementierung andererseits) nur die genaue Beschreibung elementarer algorithmisch beschreibbarer Subprozesse verknüpfen (Marr, 1982). Das theoretische Konstrukt, dass Inhibition als Mechanismus in das Aufmerksamkeitsmodell integriert hat, ist das PDP-Modell (siehe Kap. 2.6 und 4.1.4).

Ein berühmtes Paradigma, das als prototypisches Inhibitionsparadigma bezeichnet wird (Andres, 2003), ist der Stroop-Test. Er benötigt die Inhibition einer automatischen/ dominanten Antwort (vgl. dazu Kap. 4). Für einen Überblick über weitere Paradigmen der Inhibitionsforschung vgl. den Überblick von Andres (2003) und (Joormann, 2000).

In der Betrachtung der Neuropsychologie der Depression in Zusammenschau mit Befunden aus der Forschung zu selektiver Aufmerksamkeit/ exekutiven Funktionen kristallisiert sich die Hypothese eines Defizits der kognitiven Kontrolle in der depressiven Erkrankung heraus. Im folgenden Abschnitt werden die bisherigen Studien referiert, die sich der Verbindung zwischen neurofunktionellen Daten und den kognitionspsychologischen Befunden zugewandt haben. Auch hier wird deutlich, dass Prozesse der Exekutive und der Aufmerksamkeitskontrolle im Zentrum des Interesses standen.

## **2.7 Funktionelle Studien mit kognitiver Stimulation**

Funktionelle Studien fußen in der theoretischen Begründung zum einen auf Ergebnissen zu neuroanatomischen Grundlagen der Depression. Die bekannten Studien beziehen sich deshalb zumeist auf die Interaktion der in den Ruhe-Aktivitätsstudien prominenten Areale: dem präfrontalen Kortex, dem anterioren Gyrus Cinguli (frontocinguläre Interaktion) (George, Ketter et al., 1997; Kimbrell, Ketter et al., 2002; Okada et al., 2003; Videbech, Ravnkilde et al., 2003), und subkortikalen Arealen (frontostriatale Interaktion) (Elliott et al., 1997; Elliott et al., 1998). Zum anderen dienen als Stimulationsparadigmen Verfahren, die sensitiv sind für defizitäre Prozesse der exekutiven Funktionen (Elliott, Baker et al., 1997; Okada, Okamoto et al., 2003) oder Prozesse der kognitiven Kontrolle und der Aufmerksamkeit (George, Ketter et al., 1997; Videbech et al., 2004).

In einer  $H_2^{15}O$ -PET-Studie stimulieren Elliott und Mitarbeiter (1997) mit der Tower-of-London-Aufgabe und untersuchen damit 6 depressive unterschiedlich medizierte Patienten (5 Männer) im

Vergleich zu alters- und geschlechtsgemachten Kontrollprobanden. Die Planungsaufgabe ist kontrastiert mit einer Beobachtungsaufgabe. Es werden zwei Schwierigkeitsgrade der Aufgabe abgestuft, die depressiven Patienten zeigen sich deutlicher eingeschränkt (d.h. sie machten mehr Fehler) bei höherer Schwierigkeitsstufe. In den funktionellen Daten zeigen gesunde Probanden höhere Aktivierungen im AGC, im Ncl. Caudatus, im DLPFC und im rostralen PFC. Beide Gruppen aktivieren dieselben Netzwerke, unterscheiden sich aber in der Stärke der Aktivierung besonders unter schwierigeren Aufgabenbedingungen. Dies betrifft im Wesentlichen das frontostriatale Netzwerk und besonders den rostralen PFC. Die verminderte Aktivierung im Cingulum findet sich hier in anderen Arealen als die verminderte Ruheaktivität (mehr caudal, was mehr mit motorischer Funktion in Verbindung gebracht wird). Die Autoren schlussfolgern eine noch grundlegendere Dysfunktion, die sich in Ruhe und Aktivierung unterschiedlich ausdrückt, aber ein Kardinalsbefund der Depressionsforschung zu sein scheint. In einer weiteren Studie der Arbeitsgruppe wird die Reaktion der Patienten auf negatives Feedback als wichtige Einflussgröße mituntersucht. Es zeigen sich Minderaktivierungen in belohnungsassoziierten Zentren des ventromedialen PFC und des Caudatus. Die Autoren interpretieren dies als veränderte Feedbackverarbeitung, die die Bewältigung kognitiver Aufgaben maßgeblich beeinflusst (Elliott et al., 1998).

Kimbrell et al. (2002) untersuchen in einer F-18 Deoxyglucose PET-Studie die frontocinguläre Interaktion mittels einer auditorischen Daueraufmerksamkeitsaufgabe. Sie verglichen dabei 38 unmedizierte unipolar depressive Patienten mit 37 gesunden Kontrollprobanden. Schwer depressive Patienten (HAMD > 22) zeigen (im Unterschied zu weniger schwer depressiven) verminderten Glukosemetabolismus rechts präfrontal, in paralimbischen Regionen, der Insula und in temporoparietalen Regionen. Die Autoren schlussfolgern einen Zusammenhang von Hypometabolismus in frontalen, cingulären und insulären Arealen und dem Schweregrad der Erkrankung (Kimbrell et al., 2002).

Die Wortflüssigkeit als Funktion des präfrontalen und cingulären Kortex untersuchen Okada et al. (2003) in einer Untersuchung mit 10 medizierten depressiven Patienten (8 Männer, 2 Frauen). Ihre Aufgabe war, nach einem präsentierten Anfangsbuchstaben soviel Wörter wie möglich still für sich zu produzieren. Diese Prozedur wurde zur Erfassung der Leistungsparameter außerhalb des Scanners wiederholt. Verglichen wurde die Aktivitätsbedingung (Wörter produzieren) mit einer Ruhebedingung (Wiederholung des japanischen Wortes für Ruhe) als Baseline. Die Testleistung zwischen den Gruppen unterschied sich signifikant zu Ungunsten der Patienten. Die funktionellen Ergebnisse zeigen eine Mehraktivierung im linken PFC (BA 46) bei gesunden Probanden. Zudem zeigen die gesunden Kontrollen im Kontrast Aktivierung des AGC, die Patienten dagegen nicht. Die Autoren interpretieren die Defizite in der Wortflüssigkeitsaufgabe als generelle Beeinträchtigung.



gung der Spontanproduktion von mentaler Aktivität (Initiierung und Aufrechterhaltung mentaler Aktivität) (Okada et al., 2003).

Diese berichteten Minderaktivierungen decken sich mit Befunden aus den Ruhe-Aktivitäts-PET-Studien, nicht jedoch mit andern Stimulationsstudien, die diese präfrontal akzentuierte Minderaktivierung nicht feststellen.

So berichten Berman und Kollegen (1993) von einer Vergleichsstudie bei depressiven und schizophrenen Patienten, die mittels des Wisconsin-Card-Sorting-Tests - einem Instrument zur Messung von Exekutivfunktionen, die besonders mit dem PFC assoziiert sind - stimuliert werden. Regionale Blutflussveränderungen haben die Autoren über die Xebon-133-Inhalationstechnik erhoben. Für die depressiven Patienten ergibt sich (im Gegensatz zu den schizophrenen Patienten) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden keine Minderung im präfrontalen Blutfluss (Berman, Doran et al., 1993).

Videbech und Kollegen (2003) haben 41 uni- wie bipolar depressive Patienten und 46 Kontrollprobanden untersucht mit Aktivierung durch eine Verbal-Fluency-Aufgabe verglichen mit einer Ruhebedingung. Die Leistung der beiden Gruppen unterschied sich erwartungsgemäß, es zeigte sich jedoch (im Gegensatz zur Studie von Okada et al., 2003) kein Unterschied in den Aktivierungen, beide Gruppen zeigten gleichermaßen Perfusionsanstiege im DLPFC, im linken AGC, medial präfrontal und im Cerebellum. Die Autoren schlussfolgern eine eher qualitative Aktivitätsveränderung in frontaler Aktivierung im Sinne einer Dyskoordination, weniger eine einfache Minderperfusion (Videbech et al., 2003).

Die erste Studie zu funktioneller Bildgebung unter Stroop-Stimulation bei depressiven Patienten ist die von George und Mitarbeitern aus dem Jahre 1997. Die Gruppe untersuchte 11 seit 2 Wochen unmedizierte depressive Patienten (9 Männer, 2 Frauen) mittels  $H_2^{15}O$ -PET, wobei sowohl uni- wie bipolar Erkrankte untersucht wurden. Den Probanden wurde ein Bildschirm voll Farbbalken („#####“ in vier unterschiedlichen Farben) präsentiert oder als Kontrastaufgabe die vier entsprechenden Farbwörter in *inkongruenter* Tintenfarbe geschrieben. Die Versuchspersonen waren aufgefordert, in allen Fällen die Tintenfarbe zu benennen, die Antworten wurden über Tonband registriert. Dabei wurden Fehler und Geschwindigkeit (Anzahl genannter Antworten pro Scan) zwischen den Gruppen verglichen, wobei sich *keine* Leistungsunterschiede ergaben.

Im Kontext berichteter Ruhe-Aktivitätsunterschiede wurde in der Analyse einer Ruheaufnahme der Haupteffekt der Depressivität untersucht, wobei sich nach Senkung der statistischen Schwelle übereinstimmend mit Vorbefunden eine leichte Hypoaktivität präfrontal zeigte. Im Kontrast Farbbalken benennen vs. Interferenzaufgabe ergaben sich Mehraktivierungen der gesunden Kontroll-

probanden im linken mittleren Cingulum, der linken Insula und im rechten Gyrus temporalis superior. Depressive Patienten dagegen aktivierten deutlicher links okzipital und rechts parietal. Die beiden Gruppen, im Interferenzkontrast betrachtet, unterschieden sich im Aktivierungsmuster: Die Gesunden aktivieren im Cingulum, die Depressiven im DLPFC. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als möglichen Kompensationsmechanismus, der den Patienten zur Verfügung steht: Ein in Ruhe minderaktiver DLPFC kann unter Anforderung sogar bevorzugt aktiviert werden. Im Gegensatz dazu scheint limbische und paralimbische Aktivität eher vermindert. Die Autoren interpretieren dies im Sinne einer Verwendung unterschiedlicher Strategien zur Lösung der Stroop-Aufgabe zwischen den Gruppen (wobei keine bewussten Strategieunterschiede von den Probanden berichtet wurden). Die verminderte cinguläre Aktivierung rückt nach Meinung der Autoren diese Struktur in den Mittelpunkt der Diskussion um funktionelle Unterschiede zwischen den Probandengruppen (George et al., 1997).

Eine fMRT-Untersuchung mittels Stroop – Stimulation an rein bipolar erkrankten Patienten stellen Blumberg et al. (2003) vor. Sie untersuchten 36 Patienten mit der DSM IV Diagnose bipolare Störung I. 11 Patienten befanden sich in einer Phase gehobener Stimmung, 10 waren depressiver Stimmung und 15 ausgeglichener Stimmung. Den Patienten wie den gesunden Vergleichsprobanden wurden kongruente und inkongruente Stroop-Stimuli geboten. Ihre Aufgabe bestand darin, die Tintenfarbe mittels innerer verdeckter Sprachantwort zu benennen (das Vorgehen entspricht der Studie von Leung et al., 2000). In einem ereigniskorrelierten Design wurden wenige inkongruente Stimuli in einer Reihe kongruenter präsentiert (ISI 350 ms). In der Analyse wurden dabei sechs Scans nach einem Inkongruenz-Ereignis mit sechs Scans vor dem Ereignis (konstant kongruent) verglichen. Aufgrund von a priori Hypothesen wurden Aktivitätsunterschiede im ventralen präfrontalen Cortex (VPFC) erwartet, rechts für die Patienten in manischer Stimmung und links für die Patienten in depressiver Stimmung. Zur Überprüfung wurden für diese Regionen vorab „Regions of interest“ (ROI) definiert, auf welche die Testung auf signifikante Unterschiede beschränkt wurde. Die Ergebnisse zeigen verminderte Aktivierung rechts ventral präfrontal für Patienten mit gehobener Stimmung, links ventral präfrontal eine gesteigerte Aktivierung bei Probanden in depressiver Stimmung. Die Aktivierungsmuster für das restliche Gehirn deckten sich weitgehend mit denen der gesunden Vergleichsprobanden. Eine Abweichung für die gesamte Patientengruppe fand sich jedoch in einer rostralen Region des ventralen PFC links. Dieser Unterschied wurde als Traitmarker für die Gruppe der bipolaren Patienten interpretiert. Die Differenzen im VPFC bringen die Autoren in Verbindung mit Störungen in der Stimulus-Konsequenz-Verkettung, die zu emotionaler Labilität, Denkstörungen und Verknennung von negativen Konsequenzen von hedonischen Handlungen führen. Die rostrale „Trait“-Region im VPFC wird noch gezielter mit höheren kognitiven und assoziativen sensorischen Funktionen in Verbindung gebracht. Die eher „State“-bezogene caudale Region des VPFC hat Verbindungen zum limbischen System (Amygdala, Hippocampus, Hypothalamus).

lamus) und wird assoziiert mit emotionalen und visceralen Prozessen. Die Hemisphärenlateralität führt die Autoren zu der Hypothese, dass manische Patienten Schwierigkeiten haben in der Produktion adäquater und in der Hemmung inadäquater Verbalantworten. Die linksbetonte vermehrte Aktivierung im VPFC im depressiven Zustand wird in Verbindung gebracht mit dem traurigen Zustand an sich, da sich ähnliche Muster für induzierte Traurigkeitszustände bei gesunden Probanden zeigen (George, Ketter et al., 1995), oder auch mit emotionaler Stimulation bei Depressiven (Beauregard, Leroux et al., 1998). Veränderungen in der AGC-Aktivierung (wie sie für depressive wie manische Zustände in Ruhe beschrieben wurden, vgl. Abschnitt 2.2.2) konnten die Autoren unter Aktivierungsbedingungen nicht bestätigen (Blumberg, Leung et al., 2003).

In der Entstehungszeit dieser Arbeit erschien online/in press ein weiterer Artikel zu Performanz bei depressiven Patienten im Stroop-Test: Das dänische PET/ Depressionsprojekt von Videbech et al. (in press) hat eine Gruppe von 41 medizierten wie unmedizierten Patienten mit Major Depression nach DSM III –R untersucht (uni- wie bipolare Patienten). Die Patienten wurden sechs  $H_2^{15}O$ -PET-Scans unterzogen mit den Block-Bedingungen (1) Ruhe, (2) Farbnennaufgabe, (3) Farbwort-Leseaufgabe, (4) kongruente Bedingung, (5) inkongruente Bedingung, (6) verbal Fluency-Aufgabe (diese Studie ist oben berichtet). In den Reaktionszeiten (erhoben wurde eine verbale Antwort) zeigt sich ein erhöhter Interferenzeffekt für die depressiven Patienten, die mit einem mittleren HAMD-Score von 24 als mittelschwer bis schwer depressiv eingestuft wurden. In den PET-Ergebnissen zeigen sich in beiden Gruppen nach der Literatur erwartete Befunde medial frontal, im AGC, im DLPFC, der Insula und im linken Cerebellum. Es zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Damit konnten die Ergebnisse von George et al. (1997) nicht bestätigt werden. Zusätzlich war eine T1 und T2- gewichtete 3D-Volumenaufnahme mittels eines 1,5 Tesla MRT angefertigt worden. Ein diagnoseblinder radiologisch geschulter Rater beschrieb Anzahl und Lokalisation von cerebralen Läsionen der weißen Substanz (white-matter lesion, WML), Arealen von Demyelinisierungen, die die Geschwindigkeit der Neurotransmission einschränken. Es zeigte sich eine bedeutsame Korrelation zwischen der Anzahl dieser WML und der Stroop-Interferenz. Die WML fanden sich hauptsächlich in fronto-striatalen Gebieten sowie in der Insula. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die schlechtere Performanz im Stroop-Test nicht auf unspezifische Verlangsamungen zurückzuführen sei, sondern eher auf gestörte Koordinationsprozesse in der Parallelverarbeitung in fronto-striatalen Schaltkreisen, die maßgeblich für die Depression verantwortlich gemacht werden (Videbech et al., in press).

Zusammenfassend zeigen sich nach den Hypothesen von Kose & George (2003) und auch Brody et al. (2001) bei vorhandenen Leistungsunterschieden unter unterschiedlichen Stimulationsbedingungen präfrontale Minderaktivierungen (vgl. Elliott et al. 1997; Kimbrell et al. 2002; Okada et al., 2003). Es gibt jedoch auch widersprüchliche Befunde (Videbech et al. 2003; in press). Für den

AGC werden ebenfalls Aktivierungsunterschiede beschrieben, die sich jedoch kaum Leistungsunterschieden zwischen den Gruppen zuordnen lassen. Für den AGC wird deshalb mehr noch ein kausaler Zusammenhang mit der depressiven Symptomatik angenommen als für den präfrontalen Kortex, dessen Aktivierung eher ein Korrelat der Performanz zu sein scheint (vgl. Elliott et al., 1997).

In einem weiteren Exkurs soll ein kurzer Überblick über die Funktionen der sich in funktionellen Studien als zentral erweisenden Strukturen des präfrontalen Kortex (PFC) und des anterioren Gyrus Cinguli (AGC) gegeben werden.

## **2.8 Exkurs 2: Funktion von PFC und AGC**

Der präfrontale Kortex (PFC) wird als in nahezu allen höheren kognitiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis, Monitoring, Planung, Problemlösung und exekutive Funktionen involviert beschrieben (Cabeza & Nyberg, 2000). Allgemein wird der PFC unterteilt in mehrere Regionen: medial dorsal (Brodmann-Areal BA 9), dorsolateral (BA 9, 46), ventrolateral (BA 44, 45) und orbital-medial (BA 10, 11, 13) (Miller & Cohen, 2001). Die zentralen, in den Theorien zur Funktion des PFC immer wieder diskutierten Areale sind der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und der ventrolaterale/ ventromediale präfrontale Kortex (VLPFC/ VMPFC) (Wood & Grafman, 2003). Der VMPFC verfügt über reziproke Verbindungen zu Regionen, die mit der Verarbeitung emotionaler Information und Gedächtnisprozessen assoziiert sind (Amygdala, Hippocampus), der VLPFC über Verbindungen zu sensorischen Assoziationsarealen (temporal, parietal). Der DLPFC steht in enger Verbindung zu motorischen Arealen (Basalganglien, prämotorischer Kortex), zu Arealen die mit Monitoring-Funktionen assoziiert werden (Cingulum) und den sensorischen Assoziationsarealen, insbesondere parietal.

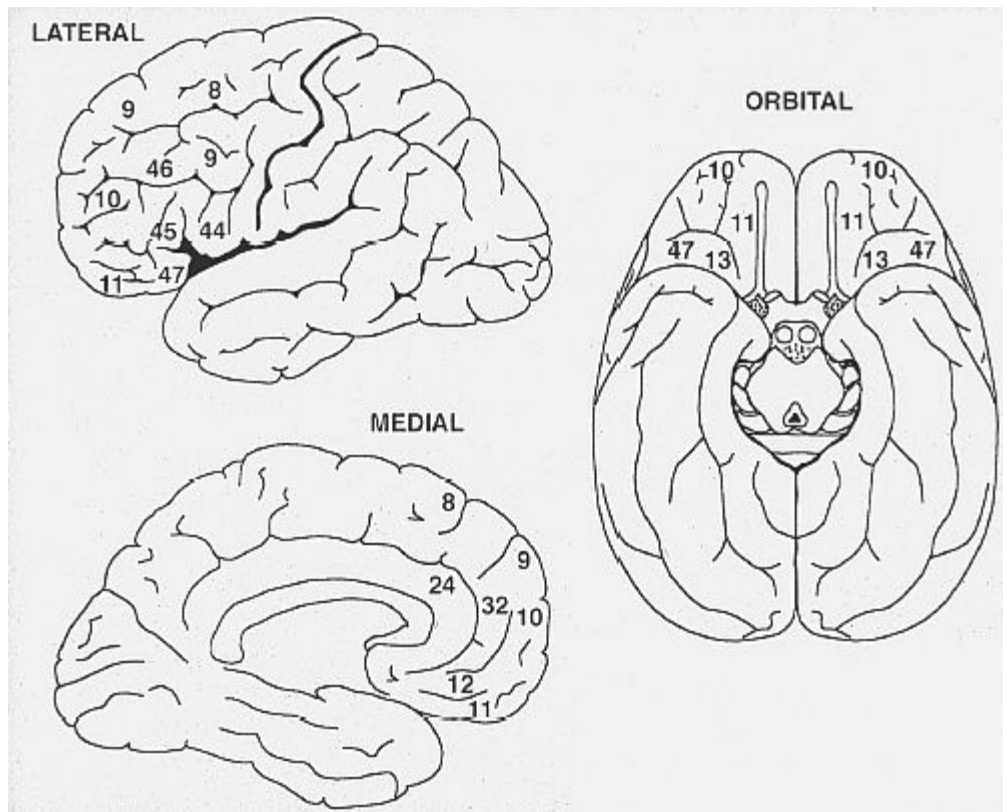


Abbildung 3: Der Kortex, präfrontal gekennzeichnet mit Brodmanarealen (aus Fuster, 2001)

Die Diskussion um präfrontale Funktionen und funktionelle Unterteilungen spiegelt sich in verschiedenen theoretischen Ansätzen, die von hierarchischen Systemen innerhalb des PFC, von inhaltlichen oder funktionellen Spezialisierungen ausgehen. Goldman-Rakic (1998) geht in ihrem Arbeitsgedächtnismodell des PFC davon aus, dass die primäre Aufgabe des PFC das Verfügbarhalten aktuell benötigter Information ist. Eine Funktionsunterteilung betrifft dabei den Inhalt der „kreisenden“ Information: unterschiedliche Neurone halten unterschiedliche Informationen verfügbar (Goldman-Rakic, 1998). Petrides (1998) dagegen geht von einer hierarchischen Systemstrukturierung im PFC aus. Der VLPFC ist mit „niederen“ Arbeitsgedächtnisfunktionen wie der willentlich gesteuerten Suche nach spezifischer Gedächtnisinformation und dem Verfügbarhalten von Information betraut, während der DLPFC die „höhere“ Aufgabe hat, Information zu manipulieren (Petrides, 1998). Fuster (2001) wiederum geht von der zeitlichen Koordination von Handlung als der zentralen Aufgabe des PFC aus. Dabei sind Mechanismen des Monitoring, des Gedächtnisses und der selektiven Aufmerksamkeit aktiv, die Handlungsziele priorisieren und garantieren, dass Verhaltenssequenzen in der richtigen Reihenfolge ausgeführt werden (Fuster, 2001). Orbitale und mediale Anteile sind dabei grob assoziiert mit Verhaltensinhibition, dorsale und ventrale Anteile eher mit Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen. Ähnlich wird im Rahmen des Aufmerksamkeitskontroll-Modell von Shallice & Burgess (1998) argumentiert, welches das sogenannte „supervisory attentional system“ (SAS) (Norman & Shallice, 1986) im PFC ansiedelt (vgl. auch

Abschnitt 2.6.1) Das SAS ist ein Kontrollorgan, dass die Priorisierung von Handlungszielen koordiniert und deren Ausführung überwacht (Shallice & Burgess, 1998).

Miller & Cohen (2001) gehen in ihrem PFC-Modell davon aus, dass die primäre Aufgabe des PFC die Repräsentation von Zielen und der Absicht, diese zu erreichen, ist. Der PFC wirkt dabei über top-down-Mechanismen. Eine Unterteilung des PFC nehmen sie eher nach der Art der zu verarbeitenden Information vor. Ist die Information „heiß“, d.h. betrifft sie soziale, emotionale oder appetitive Inhalte, dann löst sie vermehrt reflexhafte Reaktionen aus und ist eher mit orbitalen und medialen Arealen des PFC assoziiert. Ist die Information dagegen eher „kalt“, d.h. kognitiver Art, sind eher dorsolaterale Areale beteiligt (Miller & Cohen, 2001).

Eine weitere Region, die ebenfalls immer wieder in Verbindung gebracht wird mit Aufmerksamkeitssteuerung und Umsetzung zielgerichteten Verhaltens, ist der anteriore Gyrus Cinguli (AGC). Dieses Areal wird unterteilt in einen kognitiven Anteil (dorsal) mit Verbindungen zum dorsolateralen PFC (BA 46 /9), Parietalcortex (BA 7), Motorarealen und Rückenmark, und einen affektiven Anteil (rostral und ventral) mit Verbindungen zum limbischen System, insbesondere Amygdala, Hypothalamus, Hippocampus und Insula (Devinsky, Morrell et al., 1995; Bush, Luu et al., 2000; Davidson et al., 2002). In funktionellen Studien zeigt sich eine reziproke Aktivierung beider Areale: bei kognitiv beanspruchenden Aufgaben finden sich Aktivierungen im dorsalen kognitiven Part und Deaktivierungen in affektiven Teil, bei emotionalen Aufgaben zeigt sich das umgekehrte Muster (Aktivierungen im affektiven Part und Deaktivierungen im kognitiven) (vgl. auch Abbildung 4) (Bush, Luu et al., 2000).

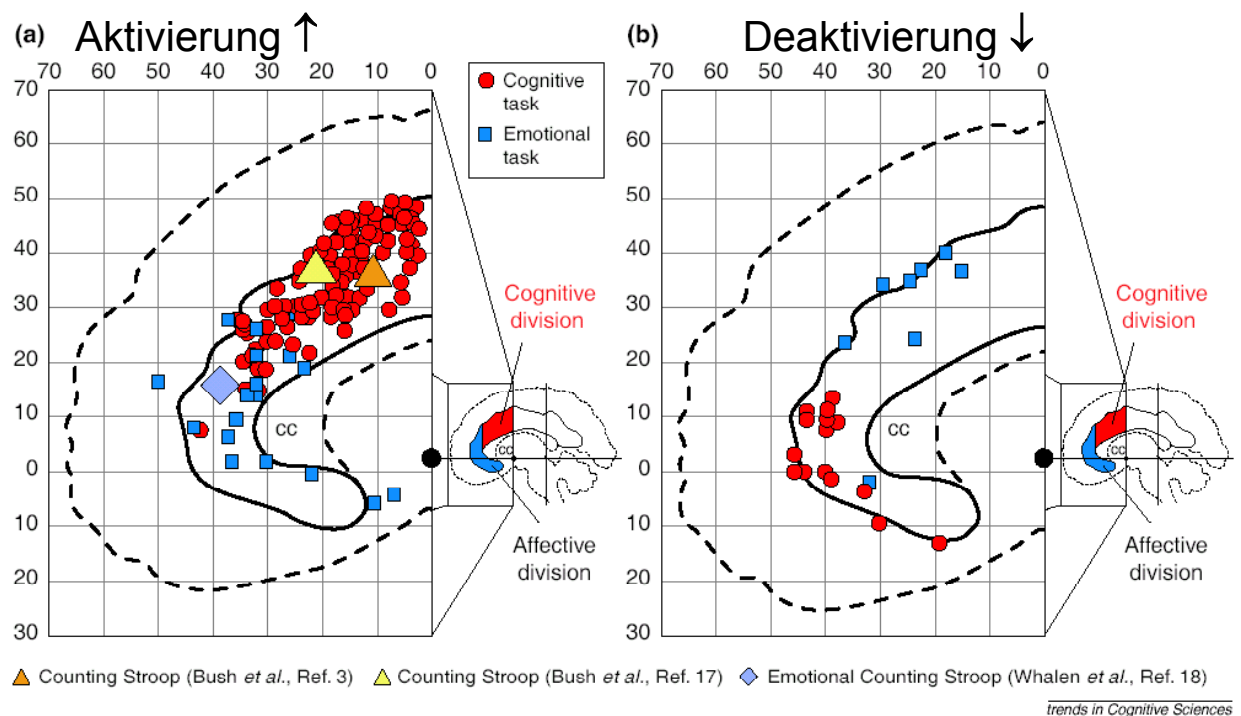


Abbildung 4: Aktivierungen und Deaktivierungen während kognitiver und emotionaler Aufgaben (aus Bush *et al.* 2000)

Der affektive Teil wird mit Antwortverhalten auf emotionale Ereignisse in Verbindung gebracht, die genaue (kognitive) Funktion des AGC ist umstritten. Die Diskussion konzentriert sich auf Hypothesen des Fehlermonitorings, der Response Selektion bei widerstreitenden Antwortimpulsen, dem Wechsel zwischen Aufgaben und Aufmerksamkeitsallokierung. Rushworth (2003) versucht über Läsionsstudien bei Affen eine schärfere Funktionsabgrenzung. AGC-Läsionen verändern dabei das normale Muster nach dem Fehler (korrekatives Verhalten). Dies könnte aber auch heißen, dass die Affen nicht mehr in der Lage waren, ihrem eigenen Verhalten Aufmerksamkeit zu schenken, oder aber die Motivation, es nach der falschen Antwort richtig zu machen, ist verändert. Eine Verschlechterung in Aufgaben zum Aufmerksamkeitsswitching zeigt sich nur nach Läsionen ganz bestimmter Bereiche des AGC (BA 24 c), dem rostralen Kompartiment der motorischen Funktionseinheiten des AGC. Dieser Region wird eine kritische Rolle in der Aufmerksamkeit für Handlung („attention to action“) zugeschrieben (Rushworth, Hadland *et al.*, 2003). Turken & Swick (1999) berichten in einer Läsionsstudie von einer Patientin mit rechtshemisphärischer rostraler AGC-Läsion. Es zeigen sich nur manuelle Responsebeeinträchtigungen, keine verbalen. Die Autoren schlussfolgern, der AGC würde die motorische Antwort infolge eines Entscheidungsprozesses kontrollieren und nicht den Entscheidungsprozess selbst repräsentieren (Turken & Swick, 1999). Auch Paus (2001) kommt in einem Übersichtsartikel zu dem Schluss, dass der AGC bei widerstreitenden Antwortmöglichkeiten aktiviert ist, der Aktivierungsgrad unterschiede sich nach Art der motorischen Antwort. Über intensive Verbindungen mit dem PFC drücke sich darin die Implementierung

eines modulatorischen Einflusses im Sinne der Lösung des Antwortkonfliktes aus (Paus, 2001). Posner & Rothbart (1998) argumentieren - fußend auf Untersuchungen zum Stroop-Test (vgl. auch Abschnitt 4.4)- in eine ähnliche Richtung: Die Funktion des AGC liege weniger in der Detektion eines Antwortkonfliktes (schon gar nicht in dessen Bewusstwerdung) als vielmehr in dessen Lösung (Posner & Rothbart, 1998).

Zwischen beiden Arealen, dem PFC und dem AGC, wird eine enge Zusammenarbeit postuliert: Der AGC hat insbesondere im Falle von Antwortkonflikten eine zentrale Moderatorrolle in der Response-Selektion. Er aktiviert den PFC als Zeichen des Kontrollbedarfes, der wiederum inhibitorische Aktivität ausübt (Davidson, 2002; Devinski, 1995). Dem PFC wird also eher die Ausübung kognitiver Kontrolle zugeschrieben, dem AGC die Implementierung und Umsetzung.

### **3. Neuropsychologie und Bildgebung im Verlauf der depressiven Erkrankung**

Die Einordnung neuropsychologischer Defizite in den Verlauf der depressiven Erkrankung ist noch unklar. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass die kognitiven Auffälligkeiten entsprechend der depressiven Symptomatik schwanken, insbesondere für jüngere Patienten (Beblo, 2004). Dafür sprechen auch Ergebnisse von Analogstudien, die Einflüsse der Stimmung auf kognitive Leistungen nachweisen (Baker, Frith et al., 1997; Dolan, 2002). Andererseits existieren zahlreiche Hinweise auf eine Persistenz neuropsychologischer Auffälligkeiten über die depressive Episode hinaus (Beblo, 2004). Besonders Prozesse der selektiven Aufmerksamkeit/ kognitiver Kontrolle sind ein Teil dieser State – Triat- Diskussion. Wortflüssigkeitsleistungen dagegen scheinen sehr viel eindeutiger mit der Remission der Symptomatik zu korrelieren (de Groot, Nolen et al., 1996). Längsschnittuntersuchungen mit dem Stroop-Paradigma ergeben Hinweise auf Persistenz der Inhibitionsschwäche nach Besserung der Psychopathologie (Trichard et al., 1995; Paradiso, Lambert et al., 1997). Andere Studien allerdings berichten eine mit der klinischen Besserung einhergehende Remission im Stroop-Test (Moreaud et al., 1996; Thomas et al., 1997) (vgl. Abschnitt 2.5).

Ein Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Defiziten und der Therapieresponse konnte bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden (Sotsky, Glass et al., 1991). Verschiedene Erklärungsmöglichkeiten für die Persistenz werden diskutiert. Einmal könnten strukturelle Schädigungen zugrunde liegen, zum anderen könnte die Depression über z.B. den chronisch erhöhten Cortisolspiegel zu kognitiven Defiziten führen, die persistierenden Defizite könnten Ausdruck einer subklinischen, nicht vollständig remittierten Depression sein oder aber Patienten



subklinischen, nicht vollständig remittierten Depression sein oder aber Patienten mit hirnganischen Auffälligkeiten könnten eine schlechtere Prognose aufweisen (vgl. auch Beblo, 2004).

Bildgebende Studien zeigen Veränderungen wie persistierende Befunde im Verlauf. Dazu existieren derzeit Studien bezüglich der Veränderungen der Ruheaktivität. Funktionelle Verlaufsstudien sind nur wenige bekannt.

### **3.1. Ruheaktivitätsstudien**

Die Gruppe um Helen Mayberg konnte in mehreren Studien mit unterschiedlichen Interventionsmaßnahmen ähnliche Veränderungsmuster in der Remission zeigen (für einen Überblick vgl. auch Mayberg, 2000):

In einer [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET-Untersuchung wurden Patienten nach 1 Woche und nach 6 Wochen Behandlung mit dem Antidepressivum Fluoxetin, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), untersucht. Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik ging einher mit einem Absinken der (erhöhten) Ruheaktivität in limbischen und striatalen Arealen (subgenuales Cingulum, Hippocampus, Insula, Pallidum) und einem Aktivitätsanstieg im Hirnstamm und in dorsalen kortikalen Arealen (präfrontal, parietal, im anterioren und posterioren Cingulum). Nonresponder in der Therapie zeigten keine derartigen Veränderungen (Mayberg, Brannan et al., 2000). Dieses Muster der kortikalen Aktivierungssteigerung und der limbischen Aktivitätsminderung berichtet die Gruppe auch aus anderen Studien: So wurde eine Gruppe von Patienten, die auf Placebobehandlung ansprach verglichen mit Patienten mit Fluoxetinbehandlung (Mayberg, Silva et al., 2002). Auch hier zeigten sich Aktivitätssteigerungen in kortikalen Regionen (dorsal und ventral präfrontal, anteriores wie posteriores Cingulum, prämotorische Areale, parietal und posteriore Insula) und Aktivitätsminderungen in limbisch-paralimbischen Regionen (subgenuales Cingulum, Gyrus parahippocampalis, Thalamus) mit der Besserung der klinischen Symptomatik für Placebo wie Fluoxetin. Spezifische Medikationseffekte fanden sich in subkortikalen Regionen (Hirnstamm, Striatum und Hippocampus). Auch eine Paroxetin-Behandlung (ebenfalls ein SSRI) zeigte ähnliche Effekte (Kennedy et al., 2001). Buchsbaum et al. (1997) untersuchten in einer placebokontrollierten PET-Studie den SSRI Sertralin und berichten ebenfalls eine Normalisierung der Metabolisierungsraten in vorher veränderten Arealen, wie dem medialen Frontallappen, dem Cingulum und dem Thalamus ebenso wie in temporalen und okzipitalen Arealen (Buchsbaum et al., 1997).

Auch nicht-medikamentöse antidepressive Maßnahmen zeigen Effekte in ähnlichen Arealen:

Patienten, die auf Schlafentzug respondierten, zeigten eine Verminderung vorher erhöhter Metabolisierungsraten medial präfrontal. Diese Gruppe der Responder zeigte sich auch vor dem Schlaf-

entzug unterscheidbar von den Non-Respondern durch eine erhöhte Metabolisierung im medialen präfrontalen Cortex und im ventralen AGC (Wu, Buchsbaum et al., 1999). Die Möglichkeit einer Vorhersage des positiven Ansprechens auf antidepressive Behandlung durch Psychopharmaka oder auch Schlafentzug sieht auch Mayberg gegeben. In einer PET-Studie von 1997 berichtet die Gruppe von unterschiedlichen Metabolisierungsraten im rostralen AGC bei späteren Respondern (erhöhte Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen) im Vergleich zu Non-Respondern (verminderte Aktivierung im Vergleich zu Kontrollen) (Mayberg et al., 1997; Mayberg, 2003).

Studien zu psychotherapeutischen Effekten zeigen ein uneinheitliches Muster: Vergleichbare Effekte bei einer kleinen Stichprobe von Patienten mit Paroxetinbehandlung und einer Patientengruppe, die mit interpersoneller Psychotherapie behandelt wurde, berichten Brody und Kollegen (Brody, Saxena et al., 2001). Beide Gruppen zeigten eine Aktivierungsabnahme im präfrontalen Cortex und im linken AGC, eine Aktivitätssteigerung links temporal. Martin und Kollegen berichten nach einem Vergleich zwischen Venlafaxin und interpersoneller Psychotherapie (Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) von Aktivierungsveränderungen in den Basalganglien in beiden Gruppen und zusätzlichen Veränderungen im rechten posterioren Cingulum in der Psychotherapiegruppe (Martin, Martin et al., 2001). Beide Autorengruppen sehen das Problem der unterschiedlichen Symptomentwicklung in den Vergleichsgruppen (wenn auch beide Patientengruppen sich jeweils in den Ratings bessern) und einer fehlenden Kontrollgruppe. Eine Studie zu kognitiver Verhaltenstherapie zeigt veränderte Ruheaktivität in limbischen wie kortikalen Arealen, allerdings in der gegenteiligen Richtung, wie sie aus pharmakologischen Studien berichtet wird (limbischer Aktivierungsanstieg, kortikale Aktivierungsabnahme) (Goldapple, Segal et al., 2004). Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis im Licht einer top-down- Regulation depressiver Symptomatik. Aktivitätsanstiege in Hippocampus und AGC, die mit Gedächtniskonsolidierung und Monitoring emotionaler Salienz in Verbindung gebracht werden, gekoppelt mit Aktivierungsminierungen in präfrontalen Arealen, die mit kognitiver Rumination und Arbeitsgedächtnisprozessen verbunden sind, spiegeln eine therapieinduzierte gesteigerte Beschäftigung mit persönlich relevanten emotionalen Inhalten und der gleichzeitig verbesserten Fähigkeit, unangemessene assoziative Gedächtnisinhalte und ruminative Gedanken zu bezähmen.

Die Heterogenität der Befunde kann nicht zuletzt darauf zurückgeführt werden, dass eine Ruheaktivierung ein relativ ungenaues Maß kognitiver Baselineaktivität darstellt: Untersuchungen besonders frontaler Areale im Vergleich von Ruhe und Aktivität zeigen verminderte medial-frontale Aktivierung im Kontrast Aktivität vs. Ruhe (Gusnard & Raichle, 2001). Damit kann nicht davon ausgegangen werden, dass der Ruhezustand als Grundaktivität angenommen werden kann, auf den sich kognitive Aktivierung aufsetzt. Ein Weg zur Lösung dieses Dilemmas kann die Überprüfung

von Therapieeffekten mittels funktioneller Studien sein: Wie verändern sich Aktivierungsdaten über den Therapieverlauf hinweg? Dazu sind bisher nur wenig Studien bekannt.

### **3.2 Funktionelle Studien**

Davidson et al. (2003) haben eine fMRT-Studie zum Behandlungsverlauf mit Venlafaxin unternommen und dabei die Aktivierungsmuster depressiver Patienten unter Stimulation mit negativen oder neutralen Bildern mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen. Sie haben dazu 12 depressive Patienten und 5 Kontrollen zu drei Zeitpunkten untersucht, vor Medikationsbeginn, nach zwei und nach acht Wochen Medikation mit Venlafaxin. Non-Responder wurden ausgeschlossen. Den Probanden wurden Blöcke von negativen, neutralen oder positiven Bildern präsentiert. Eine Reaktion der Probanden wurde dabei nicht erhoben. Die Patienten zeigten nach zwei Wochen eine Aktivierungsanpassung an die gesunden Vergleichsprobanden in der Insula. Nach acht Wochen fand sich ein ähnlicher Effekt für den AGC. Beide Areale zeigten vor Medikationsbeginn bei den Patienten eine verminderte Aktivierung. Diese Ergebnisse lassen sich in die Ergebnisse der Ruheaktivitätsstudien einordnen. Die Autoren betonen des weiteren eine Beziehung zwischen dem Aktivierungsausmaß des AGC und dem Ausmaß der Therapieresponse (ähnlich wie Ruheaktivitätsstudien) – je größer die relative Aktivierung des AGC auf negative Stimuli hin, desto besser die Therapieresponse (Davidson, Irwin et al., 2003).

Aus dem bisherigen Literaturstand wird deutlich, dass neurofunktionelle Korrelate der neuropsychologischen Veränderungen in der Depression im Akutzustand wenig untersucht sind (vgl. Abschnitt 2.7). Im Verlauf ist bisher keine Studie mit rein kognitiver Stimulation bekannt. Die Diskussion um persistierende Defizite in Remission dreht sich, wie in Abschnitt 3 dargestellt, im Wesentlichen um Funktionen selektiver Aufmerksamkeit/ kognitiver Kontrolle. Neuropsychologische Studien haben in diesem Zusammenhang häufig den Stroop- Color-Word-Test (Stroop, 1935) eingesetzt. Im Folgenden werden theoretische Vorstellungen zu den kognitionspsychologischen Grundlagen des Testverfahrens sowie die bisher bekannten neurofunktionellen Korrelate des Stroop- Effektes referiert.

## **4. Der Stroop-Color-Word-Test**

Im Dezember 1935 veröffentlichte J. R. Stroop „Studies of interference in serial verbal reactions“ und legt damit den Grundstock für eine über 70 jährige rege Forschungsarbeit mit einem Paradigma zu Interferenz oder Inhibition (Stroop, 1935).

In einem ersten Experiment präsentierte er den Versuchspersonen eine Tafel mit 100 Farbwörtern in unterschiedlichen Tintenfarben (rot, blau, grün, braun, purpur) und eine Tafel mit denselben

Farbwörtern in schwarz gedruckt. Die Aufgabe bestand jeweils darin, die Wörter laut vorzulesen, dabei wurde die Zeit gestoppt. In einem zweiten Experiment wurde den Versuchspersonen wieder die Tafel mit den farbig gedruckten Farbwörtern präsentiert zusammen mit einer Tafel voller farbiger Quadrate anstelle der Wörter. Jetzt war die Aufgabe, die Tintenfarbe zu benennen, in der die Quadrate gedruckt und die Wörter geschrieben waren. Die Ergebnisse zeigten keinen Interferenzeffekt der Tintenfarbe auf das Wortlesen (ROT in blau geschrieben liest sich genauso schnell wie ROT in schwarz geschrieben), jedoch einen deutlichen Interferenzeffekt (im Sinne einer Reaktionszeitverlängerung) des Wortes auf die Benennung der Tintenfarbe (die Farbe der farbigen Quadrate konnte wesentlich schneller benannt werden als die Tintenfarbe der Farbwörter).

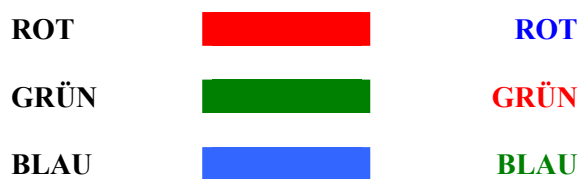


Abbildung 5: Beispiel für Items aus dem Stroop-Test

In einem dritten Experiment überprüfte er Übungseffekte bzgl. des Interferenzeffektes in der Farbnennbedingung. Die Interferenz schrumpfte, verschwand aber nicht. Mit der Übung entstand ein Interferenzeffekt der Tintenfarbe auf das Wortlesen (später als „reverse Stroop-Effekt“ benannt (MacLeod, 1991), der nach kurzer Zeit aber wieder verschwand.

In einem ausführlichen Review zu einem halben Jahrhundert Forschung zum Stroop-Effekt begründet MacLeod (1991) das anhaltende Interesse an diesen Verfahren folgendermaßen:

*„Perhaps the task is seen as a tapping into the primitive operations of cognition, offering clues to the fundamental processes of attention. Perhaps the robustness of the phenomenon provides a special challenge to decipher. Together these are powerful attractions in a field of complex phenomena where the most subtle variation may exert a dramatic effect.“* (MacLeod, 1991). Der Stroop-Effekt wird als der “goldene Standard” der Aufmerksamkeitsmessung bezeichnet (MacLeod, 1992, zit. nach Melara & Algom, 2003).

Mittlerweile existieren zahlreiche Versionen des Stroop-Tests mit unterschiedlichstem Testmaterial, verschiedenen Stimulusvariationen und Arten der Reaktionserfassung. Auch differentielle Aspekte verschiedener Probandengruppen sind untersucht. Im Vergleich zu Stroops Originalversion dominiert heute in der Forschung die Einzelreaktionserfassung für jeden Stimulus separat – nicht zuletzt aufgrund neuer technischer Möglichkeiten der Reaktionserfassung (für einen Überblick vgl. MacLeod, 1991).

#### **4.1. Theorien zur Interferenz**

Es existieren unterschiedliche theoretische Erklärungsansätze für den Interferenzeffekt in der Stroop-Aufgabe. Stroop (1935) selbst nimmt Unterschiede im Ausmaß des Trainings von Wortlesen und Farbbenennen an. Gut einordnen lässt sich diese Sichtweise in Wettbewerbsmodelle bezüglich der Verarbeitungsgeschwindigkeit bei konkurrierenden Vorgängen und in Theorien zu Konflikten in Abhängigkeit vom Automatisierungsgrad. Andere Modelle nehmen verschiedene Subverarbeitungskategorien mit Übersetzungsprozessen an (Translationsmodelle). Netzwerkmodelle schließlich sind in konnektivistische Vorstellungen von Informationsverarbeitung einzuordnen.

##### **4.1.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit**

Theorien zu Verarbeitungsgeschwindigkeit fußen auf der Beobachtung, dass Wörter schneller gelesen als Farben benannt werden können (Cattell, 1886; zit nach MacLeod, 1991). Damit ist für das Wortlesen ein Geschwindigkeitsvorteil gegeben, der bei Wettstreit um dieselben Ressourcen überbrückt werden muss, was sich in Interferenzzeit ausdrückt. Morton & Chambers (1973) (ähnlich wie Posner & Snyder (1975)) nehmen eine parallele Verarbeitung von Wort und Farbe an, die bei Antwortkonflikt um den Eingang in den Filter wettstreiten, der die Antwort bestimmt. Die Geschwindigkeit der Verarbeitung wird als entscheidende Variable für den Eintritt angenommen (Morton & Chambers, 1973). Der wichtigste Kritikpunkt an dieser Hypothese stammt aus Experimenten, welche die Stimulus Onset Asynchrony (SOA) manipulieren: Wird der Farbe – durch eine frühere Präsentation – gegenüber dem Wort ein Verarbeitungsvorsprung verschafft, führt dies nicht zur erwarteten Interferenzminderung (Glaser & Glaser, 1982; Glaser & Dungelhoff, 1984).

##### **4.1.2 Automatische vs. kontrollierte Verarbeitung**

Ein theoretischer Ansatz, der diesen Widerspruch auflöst, ist das Modell des Ausmaßes der Automatisierung. Hier ist nicht die Geschwindigkeit die alles bestimmende Komponente, sie resultiert lediglich aus dem Maß, in dem kognitive Kapazität beansprucht wird. Ein oft geübter und gut trainierter Verarbeitungsprozess wie das Wortlesen wird automatischer, d.h. schneller unter Nutzung geringen Ressourcenaufwandes abzuwickeln sein. Farbbenennung dagegen beansprucht mehr Aufmerksamkeitsressourcen (Posner & Snyder, 1975; Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977). Automatisierung wird dabei nicht als Zustand, sondern als Dimension begriffen und ist graduell abstufbar. Je automatischer ein Prozess, umso stärker kann er mit weniger automatisch ablaufenden Prozessen interferieren; umgekehrt gibt es keine Interferenz. Dies wird nicht zuletzt durch die Umkehrung von Primingeffekten erklärt: Priming entsteht durch automatische Aktivierungsausbreitung im Netzwerk (spread of activation): je näher sich die Konzepte semantisch stehen, desto intensiver die Mitaktivierung und desto geringer ist das Ausmaß benötigter kognitiver

Kapazität zur Weiterverarbeitung. Ist diese Aktivierung jedoch durch automatische Ausbreitung in der Verarbeitung irrelevanter Information entstanden, muss diese „falsche“ Voraktivierung zusätzlich überwunden werden: es entsteht Interferenz. Eine Versetzung der Onset-Zeit für die Farbpräsentation kann die Automatizität der Wortverarbeitung nicht weiter beeinflussen, was eine Integration der Ergebnisse von Glaser und Kollegen (Glaser & Glaser, 1982; Glaser & Dangelhoff, 1984) ermöglicht. Kritisch diskutiert wird in diesem Zusammenhang immer wieder das Wesen von Automatizität (strikte Parallelität und nicht kapazitätsbeanspruchend) ebenso wie die Implementierung von Automatizität im System (bedeutet Automatisierung einfach schnellere Abläufe oder aber eine Veränderung der Natur von Prozessen?) (Müller & Krummenacher, 2002).

Was in diesen Theorien kaum explizit ausgeführt wird, ist die Art und Weise, wie die automatisch ablaufenden Prozesse gestoppt und überwunden werden. Das wird der „Aufmerksamkeit“ zugeschrieben. Norman & Shallice (1986) ersetzen in ihrem Ansatz die Dichotomie automatische vs. kontrollierte Verarbeitung durch drei Stufen, die sich im Niveau des Bewusstseins unterscheiden: Eine vollautomatische Verarbeitung, die nach Triggerung aus der Umwelt nach festdefinierten Handlungsschemata abläuft, eine Stufe der teilautomatischen Verarbeitung, in der ein Konfliktregulationsprozess auf der Basis von Umweltinformationen und aktuellen Handlungsprioritäten einem Handlungsschema den Vorrang gibt (die Konfliktregulation liegt dabei außerhalb willentlicher Kontrolle), und schließlich die dritte Stufe, ein supervisory attention system (SAS), das auf bewusster Ebene funktioniert und dann zum Einsatz kommt, wenn eine neue Situation, für die es keine Handlungsschemata gibt, bewältigt werden muss (Norman & Shallice, 1986).

Interessanterweise wird der Stroop-Test – neben seiner Funktion als Untersuchungsverfahren für selektive Aufmerksamkeit – oft als Test exekutiver Funktionen verwendet. Damit dient er der Operationalisierung von Instanzen, die eine Unterdrückung eines automatischen Handlungsimpulses und der Ersetzung gegen den intendierten ermöglichen. Eine Funktion, die der Kontrollinstanz des Arbeitsgedächtnisses im Sinne des SAS zugeschrieben wird.

### 4.1.3 Translationsmodelle

In Erweiterung des originalen Stroop-Testes wurden auch verschiedene Antwortmöglichkeiten untersucht, z.B. Tastenantworten. Dies ermöglichte eine neue Form der Manipulation: Die Antwort „ROT“ konnte über eine rote Taste gegeben werden oder aber über eine Taste, die mit dem Wort „Rot“ beschriftet ist. Translationsmodelle betonen die Verbindung zwischen dem relevanten Stimulus (auf den hin geantwortet werden soll) und dem Antworttyp, beides kann jeweils Wort und Farbe sein (Sugg & McDonald, 1994). Die Modelle gehen von zwei getrennten Verarbeitungssystemen aus, eines für Farbe und eines für Wörter. Beide Systeme sind mit dem jeweiligen Antworttyp verbunden. Die Systeme interagieren über ein Übersetzungsmodul, das (unter Zeitaufwand) den Informationsaustausch ermöglicht. Ein Modell dieser Art haben Glaser & Glaser (1989) vorgestellt: Sie gehen von einem semantischen Gedächtnissystem aus (basierend auf Netzwerkvorstellungen des Gedächtnisses, z.B. Collins & Loftus, 1975), das Konzeptwissen für Handlung und Perzepte enthält (hier ist Farbe bildlich repräsentiert), und einem lexikalischen System, das linguistisches Wissen enthält (hier sind Wörter lexikalisch repräsentiert). Die Knotenpunkte der Systeme sind bidirektional miteinander verbunden (die Farbrepräsentation „rot“ hat Verbindung zum Wortknoten „ROT“ und umgekehrt). Beide Systeme besitzen ein Exekutivsystem, das Wahrnehmung und Handlung innerhalb des Systems überwacht. Damit haben Antworten, die mit Lesen, Schreiben oder Sprechen zu tun haben, einen Zugang über das lexikalische System, während Antwortarten mit physikalischer Manipulation (wie z.B. ein Tastendruck) Zugang über das semantische System haben (Glaser & Glaser, 1989) (vgl. dazu Abbildung 6).

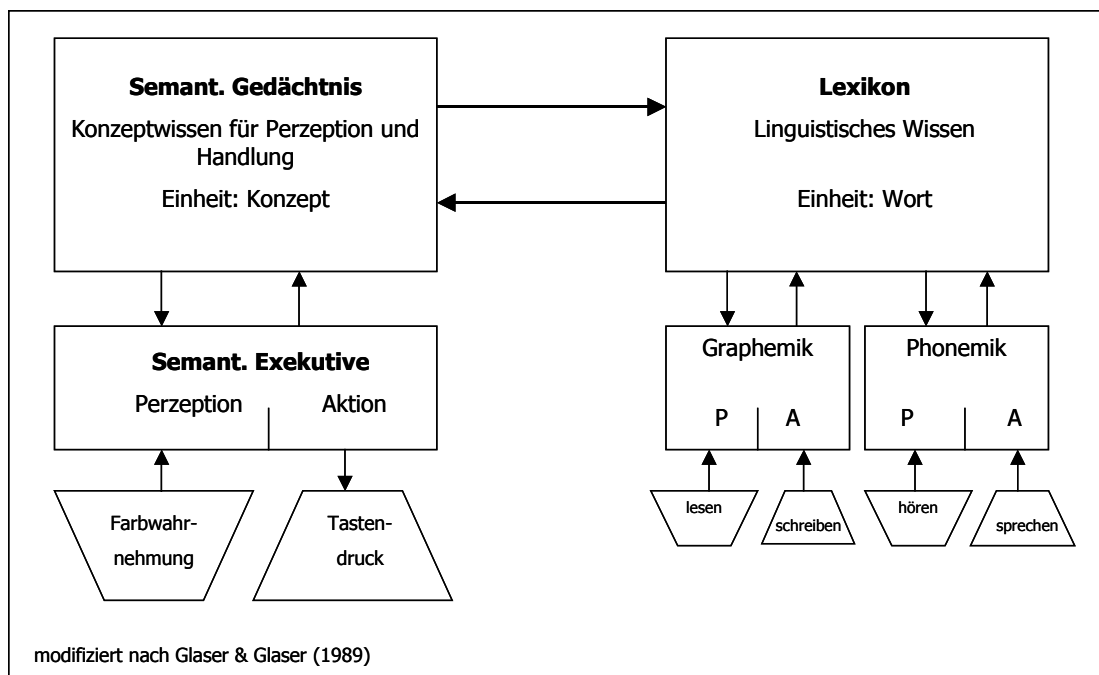


Abbildung 6: Ein Modell der kognitiven Strukturen, die dem Stroop-Interferenzeffekt zugrunde liegen (nach Glaser & Glaser, 1989)

In der Stroop-Aufgabe werden, in einem Stimulus integriert, sowohl eine semantische als auch eine lexikalische Dimension präsentiert. Irrelevante wie relevante Dimension aktivieren in ihren Systemen. Interferenz entsteht, wenn die irrelevante Dimension aktiviert wird, die eng mit der geforderten Art der Antwort verbunden ist, aber zur falschen Antwort führen würde (z.B. würde das Wort „ROT“ in grüner Farbe geschrieben, die Reaktion „rot sprechen“ voraktivieren).

Interferenz entsteht, wenn auf die Farbe geantwortet werden soll mit einer Taste, die das Farbwort bezeichnet, und wenn eine Farbtaste gedrückt werden soll als Reaktion auf das Wort. Sugg & MacDonald (1994) schlagen eine leichte Modifikation des Modells vor, um widersprüchliche Ergebnisse zu integrieren: So ordnen sie „Tastendruck“ nicht generell dem semantischen System zu, sondern nur dann, wenn die Taste eine Farbe kennzeichnet und kein Wort. Zum Zweiten schlagen sie eine unterschiedliche Gewichtung von Aktivierung im jeweiligen System vor. Das soll den schwächeren Interferenzeffekt erklären, wenn als Antwort auf ein Wort ein Tastendruck einer farbigen Taste gegeben werden soll im Vergleich zur Reaktion auf die Farbe mit einer Wortantwort. Da mit dem semantischen Konzeptknoten der Farbe „rot“ mehrere andere Knoten assoziativ verbunden sind, breitet sich die Aktivierung im Sinne der spreading activation aus und ist am eigentlichen Knoten schwächer. Im Falle des Wortknotens ist die Aktivierung deutlicher, da nur ein lexikalisches Item verknüpft ist. Diese stärkere Aktivierung wirkt sich als stärkerer Interferenzeffekt aus, wenn das Wort die irrelevante Dimension darstellt.



#### 4.1.4 Konnektivistische Modelle

Eine gänzlich andere Vorstellung von Aufmerksamkeit und Interferenz entwickelte sich im Rahmen des „Parallel Distributed Processing Model“ (PDP-Modell) der Aufmerksamkeit (Rumelhart et al., 1986) (vgl. Kap. 2.6). Cohen und Kollegen (1990) haben diese Rahmentheorie auf den Stroop-Effekt angewandt. Die grundlegende Idee ist die Verarbeitung von Information über Pfade unterschiedlicher Stärke (Automatizität, wie oben diskutiert, ergibt sich in diesem Konzept als Funktion der Stärke der Verarbeitungspfade). Fußend auf Daten von MacLeod & Dunbar (1988), die über Training von Farb- und Formverbindungen die Stärke des Interferenzeffektes moderieren konnten, gehen Cohen et al. (1990) davon aus, dass der Stroop-Effekt über unterschiedliche Grade der Automatisierung zustande kommt (MacLeod & Dunbar, 1988). Verarbeitung geschieht in einem Netzwerk verbundener Verarbeitungsmodule. Wissen ist über unterschiedliche Aktivitätsmuster in diesem Netzwerk repräsentiert. Interaktionen zwischen Prozessen entstehen, wenn zwei Verarbeitungsprozesse auf dasselbe Modul zurückgreifen. Wenn die beiden Prozesse sich unähnlich sind, wird Interferenz entstehen, da die Aktivitätsmuster sich widersprechen. Sind die Prozesse sich ähnlich, entsteht eher eine Erleichterung der Weiterverarbeitung. Aufmerksamkeit bedeutet nun in dieser Vorstellung die Modulation der Responsivität einzelner Verarbeitungsmodule und ist damit kein eigenständiger Prozess, sondern einfach eine weitere Quelle von Input, der die Weiterverarbeitung unterstützt.

Übertragen auf den Stroop-Effekt (hier in simpler Form versinnbildlicht) heißt dies: Es existieren zwei Verarbeitungswege, einer für Farbinformation und einer für Wortinformation, beide teilen sich die Output-Ebene (die geforderte Antwort ist das Aussprechen eines Farbwortes). Die Verarbeitung beginnt auf der Inputebene und wird auf Zwischenebenen von Modul zu Modul weitergegeben. Interferenz entsteht, wenn beide Verarbeitungswege auf dieselben Prozesseinheiten zurückgreifen, aber widersprüchliche Aktivierungen geben. Interferenz kann damit überall im Prozess auftreten. Überwunden wird sie dann, wenn eine Aktivierung überschwellig wird. Dies geschieht durch Veränderung der Pfadstärken, die sich auf die Aufgabenanforderungen einstellen. Das ist der Input ins Verarbeitungssystem, den selektive Aufmerksamkeit zur Verfügung stellt. (Zur Illustration eine Abbildung aus einem Artikel von Miller & Cohen (2001), die den präfrontalen Cortex als die Instanz ansehen, die diese Modulation der Verbindungsstärken über exzitatorische top-down-Signale initiiert.)

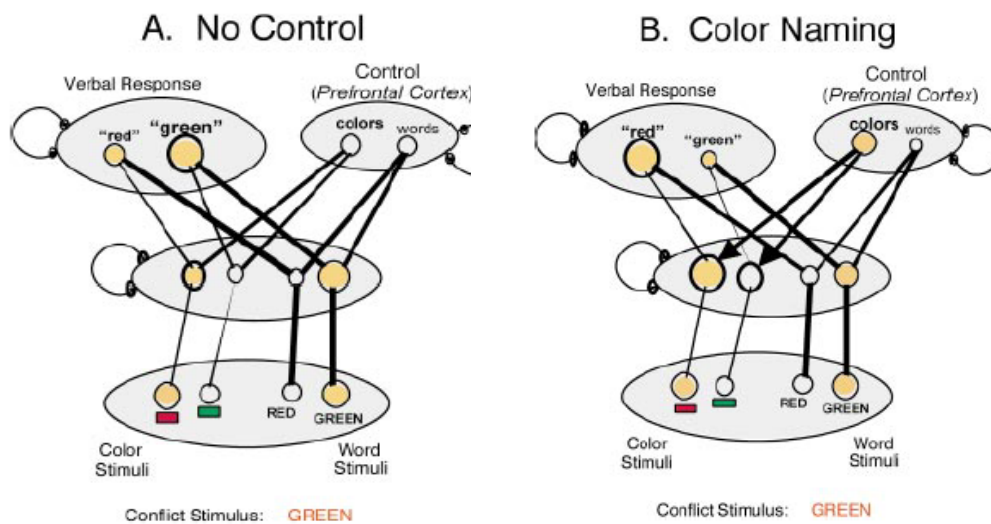


Abbildung 7: Schematisches Modell des Stroop-Effektes: die Kreise repräsentieren Verarbeitungseinheiten, die Linien Verbindungspfade in unterschiedlichen Stärken. In Bedingung A (no control) wird die Antwort „Wortlesen“ überschwellig aktiviert aufgrund der stärkeren Verbindungspfade. In Bedingung B (Color Naming) bewirkt die Modulation der Verbindungsstärken eine Stärkung der Antwort „rot“ im Sinne der Farbnennaufgabe. Die jeweiligen Verbindungsstärken sind so gewählt, dass sie die empirischen Ergebnisse bzgl. der Stärke der Interferenz bei unterschiedlichen Aufgaben und Antworttastenbedingungen spiegeln (aus Miller & Cohen, 2001, S. 204).

#### 4.1.5 Ein tektonisches Modell <sup>11</sup> des Stroop-Effektes

Ein kürzlich veröffentlichtes Modell des Stroop-Effektes stellt die grundsätzliche Frage zur selektiven Aufmerksamkeit aus der entgegengesetzten Richtung: Die Autoren Melara & Algom (2003) fragen weniger, was erlaubt selektive Aufmerksamkeit, sondern eher, in welchen Fällen können wir die selektive Aufmerksamkeit nicht aufrecht erhalten, was führt zu ihrer Unterbrechung? Sie bezeichnen den grundlegenden Prozess das “paradox of selection”. Unser Informationsverarbeitungssystem ist darauf angelegt, neue und sich verändernde Information zu integrieren in der ständigen Adaption an die Umwelt. Selektive Aufmerksamkeit benötigt die Isolierung einer Zielinformation unter Ausblendung irrelevanter Informationen. Ein (in vielen Fällen sinnvolles) “Versagen” der selektiven Aufmerksamkeit führen die Autoren auf die Art der Information zurück: Neuheit, Vorhersagbarkeit und Salienz der beachteten wie ignorierten Information bestimmen den Grad der Exzitation bzw. Inhibition in der Verarbeitung der Repräsentation. Der Wahrnehmungsraum ist dabei durch Dimensionen bestimmt; im Falle des Stroop-Effektes die Wort- und die Farbdimensi-

<sup>11</sup> Tektonikon (griech.) meint dabei “Struktur”. Als Struktur definieren Melara & Algom (2003) die organisierte Repräsentation einer multidimensionalen Relation. Die Information für diese Relation stammt aus externer Stimuluserfahrung oder internen Gedächtnisinhalten zu früheren Erfahrungen.

on. Zwei entscheidende Variablen im Verarbeitungssystem sind “dimensional uncertainty” und “dimensional imbalance”. Dimensionale Unsicherheit ist im Kurzzeitgedächtnis bestimmt durch den bisher präsentierten Stimulusset und die Wahrscheinlichkeit der Kombinationen von Target und Distraktor (d.h. Farbe und Wort). Zusätzlich werden durch die Stimulation dimensionale organisierte Repräsentationen im Langzeitgedächtnis aktiviert; dimensionales Ungleichgewicht reflektiert dabei die Effizienz im Zugang zu diesen Langzeitrepräsentationen. Selektionsmechanismen, die über die Aufgabenstellung bestimmt sind, verstärken die Aktivierung des Target und inhibieren Aktivierungen des Distraktors und aller nichtpräsentierten Aufgabenstimuli. Ein Entscheidungsmechanismus transformiert aktuelle Aktivierungen in eine Antwort. Je größer die dimensionale Unsicherheit und Imbalance, desto weniger effizient sind Aktivierung bzw. Inhibition. Beides sind dynamische Strukturen, die in jedem Informationsverarbeitungsprozess verändert werden (Melara & Algom, 2003). Im Unterschied zu den bisherigen Modellen legt diese Theorie den Schwerpunkt auf den gesamten Stimuluskontext und berücksichtigt Trial-zu-Trial-Veränderungen. *“At the heart of the model, and what distinguishes it from other models, is its full contextuality: The effects of the various stimuli, task conditions, and responses of the Stroop task are embodied in the relations among processing functions specific to each value in the multidimensional stimulus space.”* (Melara & Algom, 2003, S. 465).

#### **4.2. Stroop-Interferenz und Arbeitsgedächtnis**

In mehreren Modellvorstellungen spielen neben Aufmerksamkeitsaspekten (Lösung des Antwortkonfliktes zwischen Wort und Farbe) auch Gedächtnisaspekte eine Rolle. Im Falle eines Antwortkonfliktes ist die Präsenz der Aufgabe (Tintenfarbe benennen) besonders relevant zur Lösung der Aufgabe (Kane & Engle, 2003). Die Inhibition des Irrelevanten ist ein davon unabhängiger Prozess. In den konnektivistischen Modellen ist das Arbeitsgedächtnis in der Instanz des On-line-Haltens der Aufgabenanforderung repräsentiert (Kane & Engle, 2003), im tektonischen Modell sowohl in Form eines Kurzzeit- wie eines Langzeitspeichers, in dem vergangene Verarbeitungsprozesse Einfluss nehmen auf den gegenwärtigen. Besonders Theoretiker, die einen Bezug zwischen PFC und der Stroopleistung herstellen, argumentieren über die Anforderungen an Arbeitsgedächtnisprozesse im Sinne einer exekutiven Kontrolle und dem Online-Halten von Aufgabenanforderungen (Miller & Cohen, 2001). Eine Anfälligkeit der Stroop-Interferenz aufgrund von Arbeitsgedächtniskapazitätsmängeln sollte sich nach Kane & Engle (2003) eher in einem Anstieg von Fehlern als in Reaktionszeitunterschieden zeigen.

Untersuchungen mittels ereigniskorrelierter Potentiale unterstützen die Vorstellung von zwei Mechanismen, die im Interferenzgeschehen eine Rolle spielen: Eine Negativierung 400-500 ms nach Stimulusonset über dem AGC wird eher der Lösung des Antwortkonfliktes zugeschrieben, während

eine slow wave 400-800 ms nach Onset über dem DLPFC mit Fehlerdetektion assoziiert wurde (West & Alain, 2000a, 2000b).

#### **4.3. Einfluss von Stimulusmanipulationen**

Für eine ausführliche Übersicht zu Einflüssen von Stimulusmanipulationen und auch Personenvariablen sei auf den Artikel von MacLeod (1991) verwiesen. An dieser Stelle werden die für die Arbeit wesentlichen Punkte herausgegriffen und kurz dargestellt.

Mögliche Unterschiede zwischen einer Vokalantwort und einer Tastendruckantwort wurden hauptsächlich hinsichtlich der Interferenzstärke diskutiert. Eine Studie von White (1969) demonstrierte als erstes einen schwächeren Interferenzeffekt bei Tastenantworten (White, 1969). Andere Studien konnten diesen Befund replizieren (MacLeod, 1991). Als Gründe dafür werden Stimulus-Response-Kompatibilitätsannahmen diskutiert. Es gibt Hinweise, dass die Interferenz erhöht ist, wenn die normale Weiterverarbeitung des irrelevanten Stimulus zu einer Antwort in der geforderten (verbalen) Modalität führen würde.

Im Laufe der Jahre wurden verschiedene Kontrollbedingungen der Stroop-Aufgabe etabliert. Stroop (1935) selbst verglich in der Interferenzbedingung die Zeit zur Benennung der Tintenfarbe der Farbwörter mit der Benennung der Tintenfarbe von Farbbalken. Die meisten heutigen Studien verwenden Einzelstimulationen und als Kontrollbedingungen (angelehnt an den Originalstroop) eine "Neutralbedingung" (z.B. XXX in unterschiedlichen Tintenfarben geschrieben) und eine "Kongruenzbedingung", in der Farbwort und Tintenfarbe übereinstimmen (ROT in rot geschrieben) (Melara & Algom, 2003). Im Vergleich zur Neutralbedingung als Baseline wird für die Kongruenzbedingung eine Erleichterung im Sinne einer Reaktionszeitverkürzung angenommen, für die Inkongruenzbedingung eine Verlängerung der Reaktionszeit (Kane & Engle, 2003). Der Effekt ist jedoch asymmetrisch, die Reaktionszeitverlängerung ist sehr viel ausgeprägter als die Reaktionszeitverkürzung (Cohen et al., 1990; Melara & Algom, 2003).

Im Sinne einer Erhöhung des Anspruches an das Arbeitsgedächtnis plädieren Kane & Engle (2003) für eine Durchmischung von kongruenten und inkongruenten Items. Die Anwesenheit kongruenter Items führt zu einer Stärkung der Distraktor-Ebene des Wortlesens, die sich auf die Inkongruenzaufgaben im Sinne einer Erhöhung der Fehler auswirkt (für eine detailliertere Darstellung vgl. Kane & Engle, 2003; siehe auch MacLeod, 1991).

Auch die Größe des Stimulus- bzw. Response-Sets wurde untersucht. Die Ergebnisse sind uneindeutig. Eindeutig ist aber, dass der Interferenzeffekt größer ist, wenn Stimulus- und Responseset

überlappen, d.h. beide dieselben Items umfassen (MacLeod, 1991). Melara & Algom (2003) argumentieren im Sinne ihres Modells, dass die Interferenz mit zunehmender Setgröße leicht ansteigen müsste; aufgrund zahlreicher Variationen über die verschiedenen Studien hinweg kann aber kein klarer Schluss gezogen werden.

Mit der Einzelstimulusdarbietung erwies sich die Reihenfolge der Darbietung ebenfalls als bedeutsam: Ist das vorher Irrelevante im jetzigen Durchgang das Relevante (z.B. war im Vorgängertrial ROT in gelb geschrieben, jetzt folgt BLAU in rot geschrieben), wird die Interferenz zusätzlich erhöht sein. Dieser Effekt wird in der Literatur als negatives Priming diskutiert (Tipper, 1985; MacLeod, 1991; Joormann, 2000).

Im Sinne der Modelle argumentiert, enthalten alle den Aspekt der Dominanz der Wortantwort aufgrund früherer Informationsverarbeitungs-/ Lernerfahrung. Dieser Annahme ist immanent, dass Übung einen bedeutenden Einfluss auf den Stroop-Effekt hat. Je „geübter“ die Verarbeitung in einer Dimension ist, desto größer ihr Einfluss auf die Verarbeitung der anderen Dimension. Daneben gibt es Befunde, die zeigen, dass der Interferenzeffekt mit zunehmender Übung sinkt. Dies gilt vornehmlich für die manuelle Antwort, weniger für die Sprachantwort (MacLeod, 1991).

#### **4.4 Neuroanatomische Grundlagen des SCWT**

Mittlerweile gibt es eine Fülle von Studien, die das Interferenzgeschehen mittels des Stroop-Tasks mit bildgebenden Verfahren untersucht haben. Dabei wurden unterschiedliche Arten der Umsetzung der Stroop-Aufgabe gewählt ebenso wie verschiedene Kontrastierungen zur Isolation des interessierenden Teilprozesses verwendet.

Pardo et al. haben 1990 die erste Studie zum SCWT und bildgebenden Verfahren veröffentlicht. Die Autoren wählten die Darbietung einzelner Stimuli im Blockdesign. Die Probanden wurden angehalten, die verbale Antwort auf die Stimuli still für sich zu geben, um Bewegungsartefakte beim Sprechakt zu vermeiden. Die neurofunktionellen Daten wurden mittels eines  $\text{H}_2[^{15}\text{O}]$ -PET erhoben. Als Kontrast wurde der Aktivierungsvergleich zwischen inkongruenten (Farbe und Wort stimmen nicht überein) und kongruenten (Farbe und Wort stimmen überein) Stimuli verwendet. Die Autoren berichten die robusteste Aktivierung im anterioren Gyrus Cinguli (AGC), des weiteren Aktivierungsunterschiede im prämotorischen und postzentralen Kortex (was sie mit Antwortpräparation in Verbindung bringen), im linken Putamen (passive Wortbetrachtung), in Motorarealen, im rechten Gyrus temporalis superior und in peristriatalen Cortices (links- und rechtshemisphärische Stimulusverarbeitung). In der Interpretation der Befunde wird dem AGC die zentrale Rolle im

Antwortselektionsprozess bei wettstreitenden Antwortalternativen auf der Basis eines vorexistierenden Plans zugeschrieben, der nicht weiter neuronal lokalisiert wird (Pardo, Pardo et al., 1990).

Seither sind zahlreiche weitere Studien zum Stroop-Effekt erschienen, die sich hauptsächlich mit der Frage der Differenzierung von Funktionen des AGC und präfrontaler Areale im Interferenzgeschehen beschäftigen. Angesichts der Fülle der Studien würde eine ausführliche Diskussion zu weit führen, im Folgenden wird ein zusammenfassender Überblick versucht.

Eine Studie, die den gesamten Verarbeitungsweg nachzuvollziehen und modelltheoretisch zu fundieren versucht, ist die 1999 von Petersen und Kollegen veröffentlichte fMRT Studie zum Stroop-Effekt. Die Autoren versuchen mittels einer faktorenanalytischen Vorgehensweise in Anlehnung an das konnektivistische Modell von Cohen et al. (1990) die Verarbeitungspfade für Farbe und Wort nachzuvollziehen. Das Design war der Pardo-Studie nachgestaltet. Die Autoren trennen die Verarbeitungsschritte der primären sensorischen Analyse im visuellen Kortex, die Integration der Merkmale in den visuellen Assoziationscortices, die phonologische Encodierung (da Sprachantwort gefordert war) in den Gyri angularis und marginalis (BA 39, 37), die lexikalische Repräsentation im Wernicke Areal (BA 22), die syntaktische und semantische Repräsentation im Broca-Areal und im PFC (44, 45, 46) und den motorischen Output über die motorischen Areale (vgl. Abbildung 8).

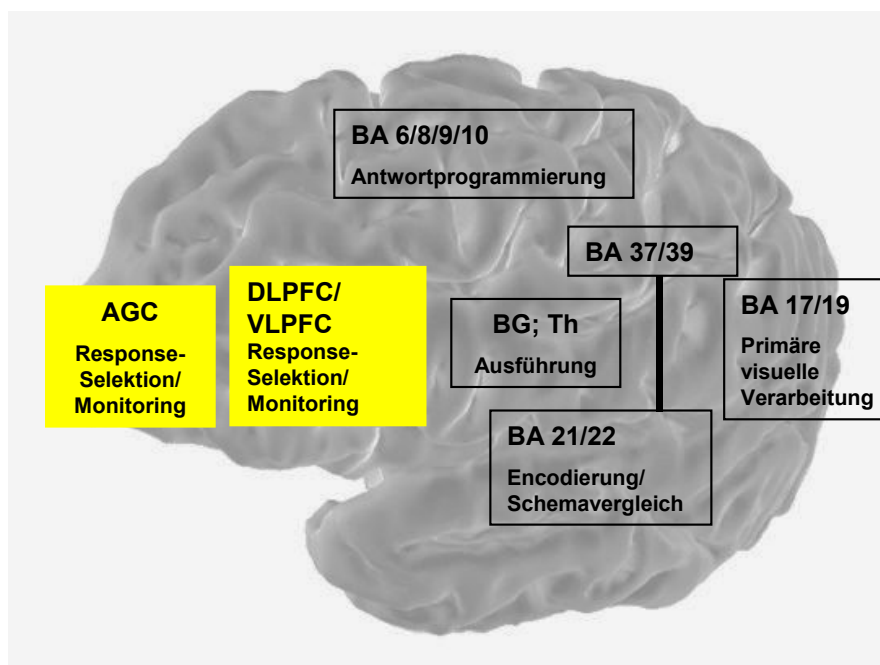


Abbildung 8: Lokalisation einzelner Verarbeitungsschritte beim Stroop-Test nach Petersen et al. (1999); BA: Brodmanareal; BG: Basalganglien, Th: Thalamus.

Als besonders bedeutsames Areal identifizieren die Autoren den anterioren Gyrus Cinguli (AGC) und ordnen ihm Funktionen des Monitorings, der Response-Selektion und der Sprachverarbeitung zu. Die Autoren nehmen eine topographische Ordnung im AGC an: Am posterioren Sprachsystem beteiligte Subareale liegen rostral, Monitoring-Funktionen werden dahinter und Response-Selektion eher dorsal angenommen. Den DLPFC sehen die Autoren beteiligt an Arbeitsgedächtnisfunktionen (Aufrechterhaltung der Instruktion) und ebenfalls an Monitoring und Response-Selektionsfunktionen (Peterson, Skudlarski et al., 1999).

Andere Autoren, die den SCWT - Test mittels bildgebender Verfahren untersucht haben, setzen ähnliche, aber auch unterschiedliche Akzente, was die Rolle des AGC und des DLPFC betrifft:

Autoren, die eher den AGC im Mittelpunkt des Interferenzgeschehens sehen, schreiben frontalen Arealen Aufgaben der Arbeitsgedächtnisfunktion oder attentionaler Kontrolle zu (Pardo et al, 1990; Carter et al. 1995; Bush et al., 1998; Petersen et al, 1999). Funktionen, die dem AGC zugeschrieben werden, sind Fehlerüberwachung und Responseselektion (im Sinne der Erleichterung der korrekten und Hemmung der inkorrekten Antwort) (Leung, Skudlarski et al., 2000), Modulation von Aufmerksamkeit (Carter, Mintun et al., 1995) auch mit zusätzlicher Response-Selektionsfunktion (Bush, Whalen et al., 1998). Ruff et al. (2001) diskutieren eine Rolle des AGC über die Konfliktdektion hinaus, wie z.B. Überwindung vorangehender Inhibition oder aber eine unterschiedliche Sensitivität des AGC für unterschiedliche Konfliktquellen (Ruff, Woodward et al., 2001). Carter et al. (2000) kommen in dem Versuch, zwei widerstreitende Hypothesen zur Funktion des AGC gegeneinander zu testen, zu dem Schluss, dass dem AGC eher eine evaluative Funktion im Sinne des Anzeigens eines Antwortkonfliktes zukommt denn eine strategische Funktion, die den Antwortkonflikt löst (Carter, MacDonald et al., 2000). Ähnlich argumentieren Fan et al. (2003): Da zwar das Netzwerk aus AGC und DLPFC in unterschiedlichen Konfliktsituationen aktiv sei, die Varianz innerhalb des Netzwerkes sich aber unabhängig voneinander zeige, sei eher von einer Konflikthanzeigefunktion auszugehen (Botvinick, Braver et al., 2001; Fan, Flombaum et al., 2003).

Autoren, die dem AGC eher nachgeordnete „Response-Ausführungs“-Aufgaben zuschreiben, sehen die zentrale Instanz zur Lösung des Interferenzkonfliktes in fronto-parietalen Netzwerken (Taylor et al.1997; Zysset et al, 2001). Der AGC wird dabei durchaus in dieses Netzwerk miteinbezogen, ihm wird jedoch keine prominente Stellung im Interferenzgeschehen an sich zugeordnet (Banich, Milham et al., 2000; Milham, Banich et al., 2001). Innerhalb dieses Netzwerkes wird der Gyrus frontalis inferior (VLPFC) als Ort der Unterdrückung des Wortlesens bzw. der Response-Selektion besonders hervorgehoben (Taylor, Kornblum et al., 1997). Der dorsolaterale präfrontale Cortex diene dem On-line-Halten der Instruktion, einer Funktion des Arbeitsgedächtnisses (Goldman-Rakic, 1998). Banich et al. (2000) sehen DLPFC Regionen als Exekutivorgan der Selektion an, das

die Verarbeitung top-down moduliert. Die frontalen Regionen aktivieren dabei für die relevante Stimulusdimension wichtige Verarbeitungsareale vor. In neueren Studien weisen die Arbeitsgruppe um Milham und Banich dem DLPFC die Lösung des Interferenzkonfliktes über top-down-Modulation von attentionalen Prozessen zu. Die Aktivierung falle mit zunehmender Übung langsam ab (Milham, Banich et al., 2003a; Milham, Banich et al., 2003b).

Miller & Cohen (2001) argumentieren in der Entwicklung einer integrativen Theorie zu präfrontalen Funktionen im Sinne einer engen Zusammenarbeit von PFC und AGC, die sich ausdrückt in einer engen Kopplung der Aktivierungen in den meisten Stroop-Studien wie auch den meisten Neuroimaging-Studien. Sie ordnen dem AGC dabei eine Konfliktwahrnehmungsrolle zu, deren Funktion darin besteht, mehr Kontrollfunktion zu „ordern“ – diese Kontrollfunktion übt der präfrontale Cortex aus. In ihrer Argumentation stützen sich die Autoren auf eine Studie von MacDonald et al. (2000), die anhand einer modifizierten Stroop-Aufgabe versucht haben, die Funktionen beider Areale zu trennen. Probanden wurden dabei unmittelbar vor jedem Durchgang instruiert, ob sie im folgenden die Farbe benennen sollten oder aber das Wort lesen. Es folgte ein längeres Interstimulusintervall (ISI) und schließlich die Präsentation eines kongruenten oder inkongruenten Stroop-Stimulus. Dabei war in diesem ISI ein Aktivitätsanstieg im DLPFC zu beobachten, der im Falle der Instruktion „Farbe benennen“ größer ausfiel. Stärkere Aktivierung des AGC dagegen war in der Phase der Stimuluspräsentation und Reaktion zu sehen – und besonders im Falle von Inkongruenz. MacDonald und Kollegen interpretieren dies als Hinweis darauf, dass Anforderungen an Aufmerksamkeitskontrolle sich in PFC-Aktivierung spiegeln, dieser also eher Aufmerksamkeitsallokierungsfunktion übernimmt, während der AGC selektiv auf die Präsenz eines Antwortkonfliktes reagiert und mit seiner Aktivierung die Notwendigkeit von Kontrolle anzeigt (MacDonald, Cohen et al., 2000).

Eine Schwierigkeit dieser Diskussion besteht dabei in der Verwendung bzw. Definition der Begriffe und deren Einordnung in ein Modell. Zwar beziehen sich viele Autoren auf das konnektivistische Modell des Stroop-Effektes von Cohen et al. (1990), nehmen aber gleichzeitig Funktionslokalisationen vor, die in der Definition der zugeschriebenen Aufgaben relativ oberflächlich bleiben. Bisher ist es den bildgebenden Verfahren nicht gelungen, sich differenzierend in die Diskussion um die verschiedenen Modelle des Stroop-Effektes einzubringen. Dem AGC bzw. PFC werden Funktionen zugeschrieben, die in allen Modellen postuliert werden (Aufrechterhaltung des aufgabenbezogenen Verarbeitungszustandes, Blockierung von irrelevanten Reaktionsimpulsen); präzisere Aussagen sind bisher nicht möglich (MacLeod & MacDonald, 2000).

Einige Studien haben auch versucht, den Stroop-Test zu Identifikation differentieller Effekte bei verschiedenen Erkrankungen einzusetzen: So wurden Erwachsene mit dem Aufmerksamkeitsdefi-



zitsyndrom (ADHD) untersucht (Bush, Frazier et al., 1999), eine andere Studie untersucht Kinder mit ADHD (Spalletta, Pasini et al., 2001). Auch Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTB) unterzogen sich dem Stroop-Test mittels funktioneller MRT (Shin, Whalen et al., 2001), ebenso schizophrene Patienten (Yucel, Pantelis et al., 2002; Weiss, Golaszewski et al., 2003b), Synästhetiker (Elias, Saucier et al., 2003), Patienten, die an Multipler Sklerose leiden (Parry, Scott et al., 2003) und pathologische Spieler (Potenza, Leung et al., 2003). Die Studien, die mit depressiven Patienten unternommen wurden, sind in Abschnitt 2.7 ausführlich dargestellt.

### **Methodische Unterscheidungen**

Da in den oben zitierten Studien unterschiedlichste konkrete Umsetzungen der Stroop-Aufgabe gewählt wurden, sind unterschiedliche Aktivierungsmuster zu erwarten. Die Studien unterschieden sich hauptsächlich darin, ob Sprach- oder Tastenantwort gefordert war, welcher Art der gewählte Kontrast gewesen ist (neutrale Wörter, Farbbalken, kongruente Farbwörter etc.), welcher Art die Stroop-Umsetzung gewesen ist (Zahlenmaterial, räumliche Interferenz, Farbwörter), ob die Untersuchung als Blockdesign oder als ereigniskorreliertes Design gestaltet war, wie die Blöcke dargeboten wurden (reine oder durchmischte Darbietung von Stimuli innerhalb der Blöcke) usw. In der folgenden Tabelle (3) sind für eine Auswahl unterschiedlicher Studien die gefundenen Aktivierungen mit einer stichwortartigen Beschreibung des Designs dargestellt.

Tabelle 3: berichtete Aktivierungen für unterschiedliche Studiendesigns

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
Ncl. Caudatus	+	+	+										
Putamen	+	+	+										
Thalamus	+	+	+	+							+		
Medial frontal	+	+			+	+	+	+	+		+	+	
Lateral frontal	+					+							
Inferior frontal	+	+		+	+	+		+		+	+	+	+
DLPFC						+				+	+		
ACG	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
Posteriorer CG	+	+				+							+
Inferior temporal							+			+			
Medial temporal Gyrus	+	+	+		+	+				+			
Superior temporal Gyrus	+		+	+	+	+						+	
Medial okzipital	+					+			+	+			
Inferior okzipital	+					+			+	+			
Hippocampus	+												
Cuneus	+			+								+	
Präcuneus	+							+				+	
Sensorimotor. Cortex	+												
Inferior parietal	+			+				+	+	+		+	
Superior parietal					+		+	+	+		+		
Insula		+		+	+						+		
Prämotorisch		+	+	+	+	+	+			+	+		+
Extrastriatal			+	+									
Präzentral				+			+						+

I: Petersen et al. (1999): Sprachantwort, Kontrast kongruent vs. inkongruent (Peterson et al., 1999)

II: Leung et al. (2000): Sprachantwort, fMRI; Kontrast kongruent vs. inkongruent; die jeweils interessierenden Ereignisse wurden in einem Block der inversen Ereignisse dargeboten (Leung et al., 2000)

III: Pardo et al. (1990): Sprachantwort, kongruent vs. inkongruent (Pardo et al., 1990)

IV: Carter et al. (1995): Sprachantwort, kongruent vs. inkongruent, Blöcke mit neutralen Items durchsetzt (Carter et al., 1995)

V: Taylor et al. (1997): Sprachantwort, inkongruent vs. neutral (Taylor et al., 1997)

VI: McKeown et al. (1998): Sprachantwort, inkongruent vs. Farbe eines Dreiecks benennen (McKeown, Jung et al., 1998)

VII Bush et al. (1998): Tastendruck, Zahlen - Stroop, inkongruent vs. neutral (Bush et al., 1998)

VIII Banich et al. (2000): Tastendruck, inkongruent vs. neutral (Banich et al., 2000)

IX Bush et al. (1999): Tastendruck, Zahlen- Stroop, inkongruent vs. neutral (Bush et al., 1999)

X Zysset et al. (2001): Tastendruck, gleich-ungleich- Urteil, inkongruent vs. neutral vs. kongruent (Zysset, Muller et al., 2001)

XI Bush et al. (2003): neue Zahlen- Stroop-Variante, Tastendruck, inkongruent vs. neutral (Bush, Shin et al., 2003)

XII Fan et al. (2003): Tastendruck, kongruent vs. inkongruent vs. neutral (Fan et al., 2003)

XIII Mead et al. (2002) : Tastendruck, neutral vs. kongruent vs. inkongruent (Mead, Mayer et al., 2002)

In der Zusammenschau wird deutlich, dass basalganglionäre Aktivierungen eher bei Sprachantwortaufgaben berichtet werden. Temporale Aktivierungen überwiegen eher für die Sprachantwort, während bei Tastenantwort eher parietale Aktivierungen zu sehen sind. Frontale wie cinguläre Aktivierungen jedoch sind für alle Designs gleichermaßen berichtet.

## 5. Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren bezeichnen verschiedene Messverfahren, die noninvasive Aufnahmen des Körperinneren ermöglichen. Die älteste Methode ist das klassische Röntgenverfahren, neuere bildgebende Verfahren sind z.B. Sonographie, Computertomographie, Szintigraphie, und die Kernspintomographie, synonym Magnetresonanztomographie (MRT). Die funktionellen bildgebenden Verfahren beschreiben die Kategorie der bildgebenden Verfahren, die in der Lage sind, die Gehirnaktivität am lebenden Objekt abzubilden. Dies ist z.B. die Technik der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single- Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

### 5.1. Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Der Nobelpreis für Physiologie/Medizin ging im Jahre 2003 an zwei Forscher, Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield, die für ihre Arbeit zur Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie ausgezeichnet wurden. *„Die Möglichkeit, die inneren Organe des Menschen auf exakte und schonende Weise abbilden zu können, ist von entscheidender Bedeutung für die medizinische Diagnostik, Behandlung und Nachkontrolle“*, so zitiert spiegel-online das Karolinska Institut in Stockholm. ([www.spiegel.de](http://www.spiegel.de), 6.10.2003).

Die MRT beruht auf der Erfassung von Resonanzsignalen, die von Wasserstoffatomen im untersuchten Gewebe ausgesendet werden, wenn sie durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld stimuliert werden. Grundvoraussetzung ist das magnetische Moment von Wasserstoffatomen im menschlichen Körper. Im feldfreien Raum sind die magnetischen Momente im Körper ungeordnet; wird jedoch ein externes homogenes Magnetfeld angelegt, richten sich die magnetischen Momente der Atomkerne geordnet aus, es entsteht ein Gleichgewichtszustand, der im Körper ein (entlang des Feldes) longitudinales magnetisches Moment induziert. Durch Applikation eines Hochfrequenzimpulses in der Resonanzfrequenz der Protone (der sogenannten Larmorfrequenz) kommt es zur Induktion einer Transversalmagnetisierung. Nach Abschaltung des Impulses relaxiert das System unter Energieabgabe in den Ausgangszustand zurück, die Transversalmagnetisierung nimmt ab, die Longitudinalmagnetisierung wieder zu. Die Zeit, die die Longitudinalmagnetisierung braucht, um in den Ausgangszustand zurückzukehren, wird als  $T_1$ -Relaxationszeit bezeichnet, die Zeit der Transversalrelaxation als  $T_2$ . Diese Relaxationszeiten sind aufgrund der Dichte der Wasserstoffatome für verschiedene Gewebearten unterschiedlich, so auch für graue und weiße Substanz. Durch die Erfassung der unterschiedlichen Relaxationszeiten in einer Sequenz von mehreren Hochfrequenzimpulsen ergibt sich ein Bildkontrast im MRT (Jezzard & Clare, 2001).

## 5.2. Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Für die funktionelle MRT ist die (kürzere)  $T_2^*$ -Relaxationszeit von größerer Bedeutung. Durch Induktion eines Magnetfeldgradienten /Gradientenfeldes kann eine beschleunigte Dephasierung und damit eine verkürzte Transversalrelaxation erreicht werden, die mittels einer Gradienten-Echo-Sequenz gemessen werden kann. Für die Erfassung von funktionellen Abläufen im Gehirn ist eine Methode vonnöten, die eine sehr schnelle Bildaufnahme ermöglicht. Dies leistet das sogenannte Echo-Planar-Imaging (EPI), das eine Schichtaufnahme in 40-150ms ermöglicht (Cohen, 2000). Dazu werden größere Gradienten-Amplituden mit kurzen TE-Zeiten (Time to echo = Echozeit in der Gradienten – Echo-Sequenz) benutzt, so dass die Encodierungsdauer reduziert und trotzdem eine ausreichende Bildqualität erreicht werden kann.

Noninvasive Messverfahren der menschlichen Hirnaktivität folgen zwei zentralen Ansätzen. Beiden ist grundsätzlich gemein, dass sie nicht die Aktivität einzelner Neurone, sondern vielmehr die gemeinsame Aktivität ausgedehnter Neuronenpopulationen messen, basierend auf der Grundannahme einer funktionellen Aggregation neuronaler Tätigkeit (z.B. entsprechend der kolumnalen Organisation im visuellen Kortex) (Matthews, 2001). Der erste zentrale Ansatz sind die elektrophysiologischen Methoden (z.B. EEG oder MEG). Sie messen Signale, die aus der Summation der elektrischen Einzelzellaktivitäten entstehen. Ihr Vorteil ist eine exzellente zeitliche Auflösung, ihr Nachteil besteht darin, dass nur gewichtete Mittelwerte elektrischer Hirnaktivität gemessen werden können, die nur grob anatomischen Strukturen zuordbar sind. Der zweite zentrale Ansatz der Bildgebung misst metabolische oder vaskuläre Parameter, um indirekt auf Gehirnaktivität rückschließen zu können. Hier besteht der Vorteil in einer sehr guten anatomischen Zuordbarkeit von Aktivierungen. Die physiologische Basis dieser Methoden ist die sogenannte neurovaskuläre Kopplung: Zellaktivität im Gehirn ist assoziiert mit lokalen Veränderungen von Glukose- und Sauerstoffverbrauch. Die metabolischen Veränderungen scheinen weniger durch die neuronale Aktivität an sich induziert als vielmehr durch Membranpolarisation und Transmittersynthese gestiegenen Energiebedarf. Inhibitorische wie exzitatorische Ereignisse unterscheiden sich deshalb in den metabolischen Abbildungen nicht. Die genauen Zusammenhänge sind jedoch nach wie vor nicht vollständig verstanden (Villringer, 2000; Gjedde, 2001).

Die funktionelle MRT nutzt die Tatsache, dass die magnetischen Eigenschaften des Blutes durch den Sauerstoffgehalt beeinflusst sind. Sind neuronale Zellverbände aktiv, kommt es im umliegenden Gewebe zu einer Erhöhung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) (neurovaskuläre Kopplung). Da die  $O_2$ -Aufnahme nicht im selben Maße ansteigt<sup>12</sup>, entsteht ein Überschuss an sauerstoffreichem (Oxy-) Hämoglobin (Hb) und ein Abfall von sauerstoffarmen (Desoxy-) Hämoglo-

---

<sup>12</sup> Nach physiologischen Modellvorstellungen ermöglicht der Überschuss an oxygeniertem Hb erst eine vermehrte  $O_2$ -Aufnahme (vgl. Villringer, 2000)

bin. Desoxy-Hb kann aufgrund seiner gegenüber dem oxy-Hb veränderten magnetischen Eigenschaften als endogenes Kontrastmittel verwendet werden. Eisen im desoxy-Hb wird aufgrund des fehlenden O<sub>2</sub>-Moleküls paramagnetisch. Bei hohem Anteil an desoxy-Hb wird aufgrund dieser paramagnetischen Eigenschaften in der Umgebung ein Magnetfeldgradient induziert, der über eine EPI-Sequenz gemessen zu einer Signalminderung führt. Steigt der Anteil von oxygeniertem Hb an, nimmt dieser sogenannte Suszeptibilitätseffekt ab, das Signal steigt an. Dieser Zusammenhang ist die Grundlage des BOLD-Kontrastes (blood oxygenation level dependent contrast) (Chen & Ogawa, 2000). Der zeitliche Verlauf des regionalen Blutflussanstieges, die sogenannte hämodynamische Antwort, bestimmt somit die zeitliche Auflösung der Methode: Nach einer Stimulation beginnt die BOLD-Response nach ca. 2 Sekunden anzusteigen. Je nach Stimulusqualität und Stimulationsdauer erreicht sie ihren Höhepunkt nach 1-8 Sekunden (in der Regel nach 4-6 Sekunden) und kehrt dann (wenn die Stimulation nicht andauert) innerhalb von ca. 10-12 Sekunden zum Ausgangsniveau zurück (vgl. Abb 9) (Menon & Goodyear, 2001).

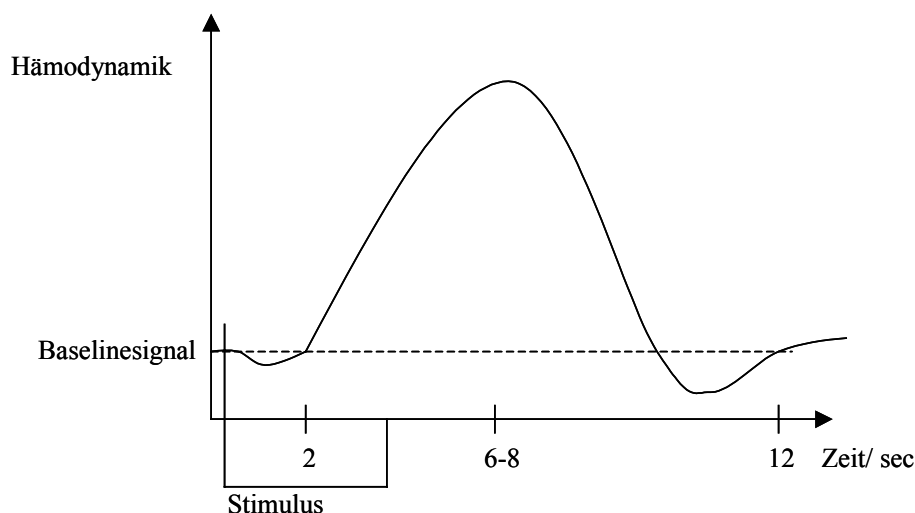


Abbildung 9: Die hämodynamische Antwortfunktion im Zeitverlauf

Die Ersetzung der idealen Abbildung der Gehirnaktivität auf Einzelzellebene durch metabolische Summationsmaps führt jedoch zu Informationsverlust, d.h., räumliche und zeitliche Auflösung geht verloren. Die Aktivität vieler unterschiedlicher Zellen wird hinsichtlich eines Mehr oder Weniger an Aktivität analysiert, wobei die detektierbaren Signalunterschiede extrem klein sind. Die Auswertung über statistische Verfahren ist daher eine Wahrscheinlichkeitsaussage über Aktivitätsveränderungen. Das heißt auch, dass Aktivitätsveränderungen immer in Bezug auf einen Kontrollzustand / Ruhezustand des Gehirnes beurteilt werden. Zur sinnvollen Interpretation der Aktivitätsunterschiede ist deshalb eine genaue Definition der jeweiligen Aktivierungszustände unabdingbar. Die funktionelle Magnetresonanztomographie bietet insgesamt ein risikoarmes Verfahren, das mit

akzeptabler zeitlicher und räumlicher Auflösung die Untersuchung kortikaler und subkortikaler Gehirnaktivität ermöglicht.

### 5.3. Design von fMRT-Experimenten

Die Wahl eines experimentellen Designs für fMRT-Untersuchungen muss die Interaktion zwischen methodologischen Grenzen und den physiologischen Grundlagen berücksichtigen. Dabei steht eine Intensivierung des Signals, die Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes der hämodynamischen Antwort und die klare Abgrenzung zweier zu kontrastierender Aktivitätszustände im Vordergrund. Die beiden wichtigsten experimentellen Varianten in der fMRT-Forschung sind das Blockdesign und das ereigniskorrelierte (event-related) Design, einige Autoren verwenden Mischdesigns aus diesen beiden (Donaldson & Buckner, 2001).

Das Prinzip des Blockdesigns ist eine wiederholte Darbietung derselben oder theoretisch ähnlicher Stimuli über eine längere Zeit. Diese Aktivitätsblöcke wechseln sich in der Regel mit Ruheblöcken (keine Stimulation) oder anderen Kontrastbedingungen ab. Die Bedingungen unterscheiden sich dabei in einer Komponente, die für die Hypothese relevant ist. Der Aktivitätsblock soll einen bestimmten kognitiven Prozess anregen, die Kontrollblöcke repräsentieren alle kognitiven Prozesse, die auch im Aktivitätsblock vorhanden sind mit Ausnahme des interessierenden Prozesses. Nach dem Prinzip der Subtraktionsmethode werden die Differenzen in der neuronalen Aktivierung auf den interessierenden Subprozess zurückgeführt (Aguirre & D'Esposito, 2000). Die Dauer der Stimulation liegt typischerweise zwischen 16 Sekunden und 1 Minute (Donaldson & Buckner, 2001) und damit über der Zeitdauer einer singulären hämodynamischen Response. Mit der wiederholten gleichartigen Stimulation wird eine zur Signaldetektion ausreichende Sättigung der hämodynamischen Response angestrebt, die über Mittelung über die Einzelaufnahmen (Scans) während des Blockes statistisch detektiert werden kann. Die Aktivierung in den Blöcken wird über eine einfache Rechteck-Funktion (box-car) beschrieben (vgl. Abb. 10).

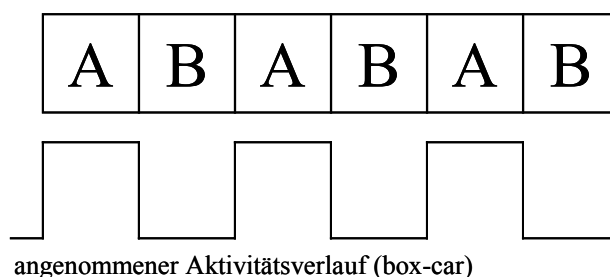


Abbildung 10: Blockdesign mit Wechsel von Aktivitäts- und Kontrollblock und angenommenem Aktivitätsverlauf (box-car-Funktion)

Die Vorteile des Designs sind eine relativ hohe Signalstärke, einfache Auswertbarkeit und relative Unempfindlichkeit gegen Zeitungenauigkeiten in der Messung. Nachteile des Designs liegen in einer hohen Empfindlichkeit für Bewegungsartefakte, einer eingeschränkten Paradigmenauswahl (viele Paradigmen können nicht auf diese Art untersucht werden), zudem sind Reihenfolge- und Wiederholungseffekte nicht auszuschließen.

Ein wesentlich flexibleres Design bietet die ereigniskorrelierte Paradigmengestaltung (efMRT). Es erlaubt eine randomisierte Stimulusdarbietung, es können verschiedene Einflüsse auf die funktionalen Veränderungen modelliert werden, z.B. Reaktionsgenauigkeiten oder Stimulusarten und es ist möglich, den Zeitverlauf der Responsefunktionen auf ein Einzelevent zu verfolgen und parametrisch auszuwerten. Die Auswerteprozedur ähnelt im Prinzip der Auswertung ereigniskorrelierter Potentiale im EEG. Die Grundcharakteristika sind die Festlegung des Beginns des individuellen Stimulus und die selektive Mittelung (nach Stimuluskategorie) der individuellen Responsefunktionen. Dazu müssen die Stimulusereignisse an die Scanabfolge im fMRT gekoppelt werden und die BOLD-Response muss für das Einzelevent detektierbar sein, was größere Interstimulusintervalle erfordert<sup>13</sup> (Buckner & Braver, 2000).

#### **5.4 Allgemeines zur Datenanalyse der fMRT-Daten**

Zur statistischen Detektion von Aktivierungsunterschieden in fMRT-Datensätzen kommen komplizierte mathematische Verfahren zur Anwendung, die hier nur kurz angerissen werden sollen. Eines der bekanntesten und anerkanntesten Softwarepakete zur automatisierten Auswertung von fMRT-Daten ist das Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), das Routinen der mathematischen Software MATLAB (Mathworks, Sherborn, MA) verwendet. Es werden grob drei Auswertungsschritte unterschieden: (1) Die Vorverarbeitung, (2) die Parameterschätzung im statistischen Modell und (3) die Inferenzstatistik über die geschätzten Parameter (Friston, 2000). Einen Überblick über die Auswerteschritte gibt Abbildung 11.

---

<sup>13</sup> Weiterentwicklungen ermöglichen mittlerweile eine Extraktion überlappender Responsefunktionen bei kürzeren Interstimulusintervallen (vgl. dazu auch Buckner & Braver, 2000)

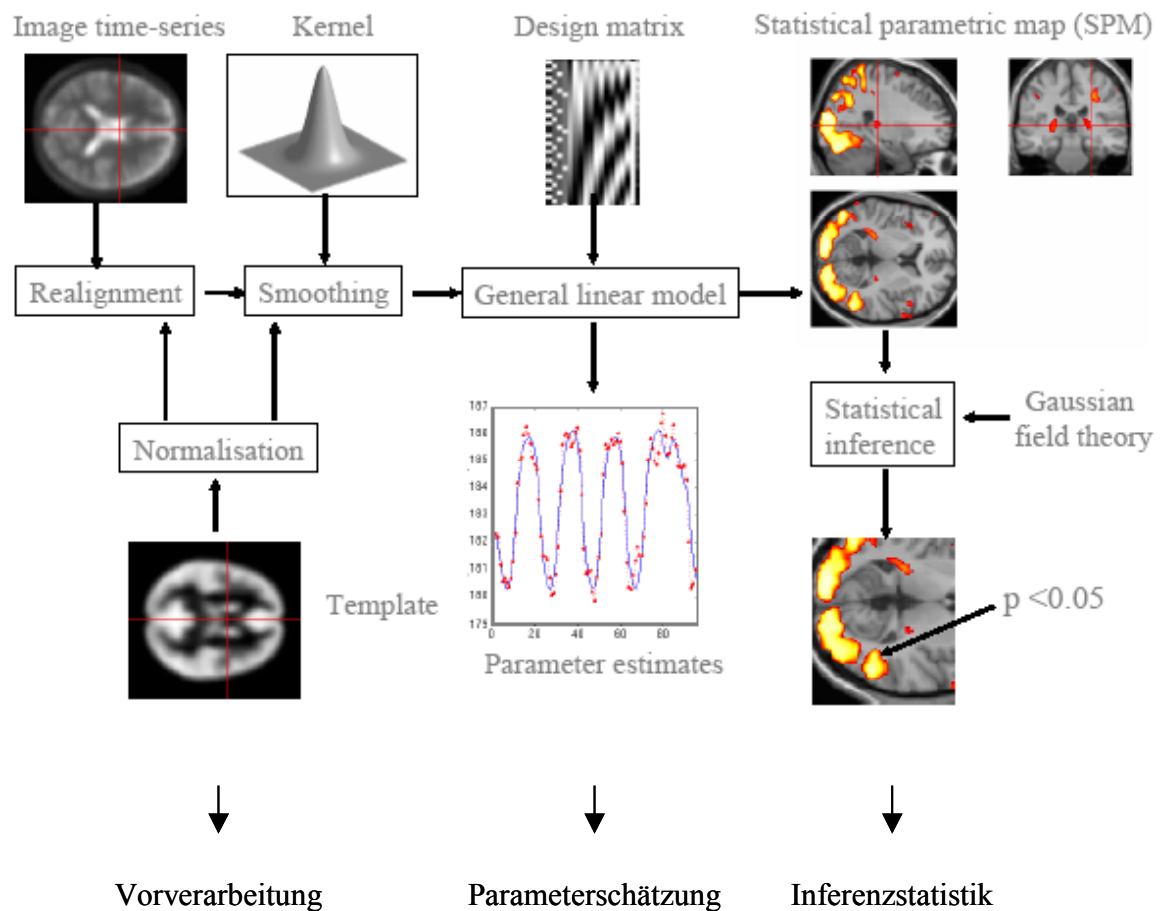


Abbildung 11: Überblick über die SPM-Analyse (Wellcome Departement of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/papers/SPM-Chapter.pdf>)

### 5.4.1 Vorverarbeitung

Wie in Abschnitt 5.2 dargestellt, kommt es aufgrund von Stimulationen in aktiven Regionen des Gehirns zu einem Anstieg des Blutflusses. Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von oxygeniertem Hämoglobin können Änderungen des rCBF über eine voxelweise Anregung pro Schicht (Voxel = 3D Pixel) detektiert werden. Jedes Voxel ist in der Anregung ortskodiert, so dass nach jeder Anregung der gesamten Schicht durch eine EPI-Sequenz ein Rohdatensatz über die Aktivierungszustände der einzelnen Voxel vorliegt. Anhand einer Fourier-Transformation wird dieser Datensatz in eine Bildmatrix umgeformt.

Durch die leicht zeitversetzte Aufnahme der einzelnen Schichten während der Akquisition des Gesamthirnvolumens (Scan) entsteht eine Verschiebung in der Zeitreihe, die für ereigniskorrelierte



Designs korrigiert wird<sup>14</sup>. Dazu werden in einem ersten Vorverarbeitungsschritt die Zeitreihen der einzelnen Voxel auf eine Referenzschicht interpoliert, so dass alle Voxel des Volumens zu exakt demselben Zeitpunkt aufgenommen scheinen (**Slice timing**) (Henson, Büchel et al., 1999).

Der zweite Vorverarbeitungsschritt betrifft die **Bewegungskorrektur** (Realignment). Durch Kopfbewegungen (die sich oft nur im Millimeterbereich bewegen mögen) verändert sich die Lage des einzelnen Voxels im Raum, so dass falsche Aktivierungseindrücke entstehen können (Friston, 1997). Üblicherweise wird dazu das erste aufgenommene Bild als Referenzbild gewählt, alle übrigen Bilder werden durch affine Transformationen (Translation und Rotation) darauf abgebildet (Brammer, 2001). Liegt das geschätzte Ausmaß der Bewegung über 5 mm, wird die Korrektur ungenau, der Datensatz sollte aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Individualität einzelner Gehirne ist ein voxelbasierter Vergleich von Aktivitätsmustern erst nach einer **Normalisierung** möglich. Dazu werden die einzelnen Gehirne in einen standardisierten anatomischen Raum (Koordinatensystem) eingepasst und den mutmaßlich korrespondierenden Strukturen des Referenzbildes zugeordnet. In der Bildgebung verbreitet ist der Talairach-Raum (Talairach & Tournoux, 1988) oder das MNI-Template (Vorlage) (Brett, Christoff et al., 2001) als „Standardgehirn“. Der Talairach-Raum ist definiert durch die Commissura anterior (CA) und Commissura posterior (CP), die Koordinaten sind in Millimetern von der CA aus angegeben. Die Einpassung der einzelnen Bilder erfolgt über lineare wie nichtlineare Transformationen. Lineare Transformationen sind affine Transformationen wie bei der Bewegungskorrektur (Translation, Rotation, Skalierung und Scherung), im Anschluss erfolgt eine nichtlineare Normalisierung zur Anpassung lokaler Unterschiede über Deformierungen (Ashburner & Friston, 2000).

In einem letzten Schritt der Vorverarbeitung wird versucht, die Varianz aufgrund funktioneller wie anatomische Unterschiede zwischen den Probanden zu verringern und gleichzeitig das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Dies geschieht durch **räumliche Glättung** (smoothing). Dazu werden die Daten mit benachbarten Daten in der Zeitreihe gemittelt, meist unter Verwendung eines Gaußschen Filters. Dadurch werden hochfrequente Rauschanteile zugunsten niedrigfrequenter Signalanteile reduziert. Dies ist Voraussetzung für die Anwendung der Theorie der Gaußschen Felder, die in der weiteren Statistik eine wichtige Rolle spielt (Friston, Holmes et al., 1995). Den Grad der Glättung bestimmt die Breite des verwendeten Filters. Für Gruppenanalysen in der fMRT sind Filterbreiten von 8-10 mm üblich, für PET-Daten 16 mm (Brett, 1999a).

---

<sup>14</sup> Im Blockdesign hat diese minimale Zeitverschiebung der einzelnen Schichten auf die Gesamtaufnahmezeit in einem Block, über den die Aufnahmen gemittelt werden, keine Bedeutung.

Trotz der weitgehenden Automatisierung in der Vorverarbeitung ist eine manuelle Durchsicht der verarbeiteten Bilder unabdingbar, da sich z.B. EPI-spezifische Artefakte, wie das Ghosting (Cohen, 2000), nicht durch einen Algorithmus entfernen lassen. Eventuell artefakt-beladene Datensätze sind aus der weiteren Analyse auszuschließen.

### 5.4.2 statistische Analyse

Nach Abschluss der Vorverarbeitung schließt sich im SPM die voxelweise statistische Analyse anhand des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) an (Friston, Holmes et al., 1996). Das ALM für die Voxelzeitreihen im Raum (Bildvolumen über die Zeit) kann in Matrizen-Notation geschrieben werden:

$$Y = X * \beta + \varepsilon$$

Y repräsentiert den Vektor der unabhängigen Beobachtungen, in diesem Falle die Werte der Voxelzeitreihe. X enthält die Regressorvariablen, d.h. die Modellfunktion für die Daten (z.B. boxcar-Funktion). Diese werden in einer Designmatrix definiert, jede Zeile entspricht einem Scan, jede Spalte entspricht einer definierten Testbedingung. Dieses Modell der Designmatrix wird mit einer theoretischen hämodynamischen Responsefunktion konvolviert<sup>15</sup>.  $\beta$  ist der Vektor der zu schätzenden „Passungs“- Parameter (inwieweit entsprechen die beobachteten Daten denen der angenommenen Modellfunktion), die mit der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt werden. Die Fehler  $\varepsilon$  werden als unabhängig voneinander und normalverteilt angenommen mit einem Mittelwert von 0. Die  $\beta$ -Werte (als Ausdruck der Größe des Effektes) werden für jedes Voxel bestimmt und in ein statistisches Gesamtvolumen eingetragen (statistical parametric map, SPM). Mittels t-Statistik werden diese Regressionskoeffizienten nun auf ihre statistische Bedeutsamkeit getestet (Nullhypothese  $H_0 = b_1 = 0$ ). Die Statistik bezieht sich dabei immer auf Kontraste (z.B. Ruhe vs. Aktivität), die in der Designmatrix definiert werden. Aufgrund des zeitlichen Glättens durch die Smoothing-Prozedur (siehe Vorverarbeitung) sind die Fehlerwerte nicht mehr unabhängig voneinander, was die Freiheitsgrade reduziert (Friston et al., 1995). Unter Berücksichtigung der reduzierten Freiheitsgrade wird für jedes Voxel für den Kontrast ein t-Wert bestimmt, die in der SPM{t}-Map für das Bildvolumen zusammengefasst sind. Die zu testende Nullhypothese im Falle des t-Tests ist  $b_1 = b_2$ . Über die F-Verteilung ist auch die Beantwortung faktorieller Fragestellungen möglich (z.B.  $y_i = b_0 + b_1 * x_{i1} + b_2 * x_{i2} + b_3 * x_{i3} + \varepsilon_i$ ; für  $i = \text{Zeit}$ ).

---

<sup>15</sup> Für ereigniskorrelierte Designs geschieht diese Faltung zusätzlich mit der ersten Ableitung der HRF in der Zeit.

Da diese Statistik für jedes einzelne Voxel erstellt wird, ergibt sich (unter der Annahme der Unabhängigkeit der einzelnen Voxel) eine Vielzahl von Einzelvergleichen. Damit steigt die Gefahr von falsch-positiv- Ergebnissen enorm an. Die Standardmethode, um mit diesem Problem der multiplen Vergleiche umzugehen, ist die Bonferroni-Korrektur (nominales Signifikanzniveau / Anzahl der Einzelvergleiche). Aufgrund physiologischer Zusammenhänge und Vorverarbeitungsalgorithmen sind die einzelnen Voxel in der Bildgebung jedoch nicht unabhängig voneinander. Gerade die Glättungsprozedur führt durch die Verrechnung einzelner Voxelwerte mit denen der Nachbarn zu räumlichen Korrelationen. In diesem Falle ist die Bonferroni-Korrektur zu konservativ. SPM korrigiert deshalb über die alternative Methode der Gaußschen Felder (random field theory) (Friston et al., 1996). Zunächst wird dabei die Anzahl unabhängiger „resels“ (resolution elements) gezählt, die definiert sind über die Breite des Glättungsfilters in Pixel (z.B. ein 8x8 pixel-Block). Über die erwartete Eulersche Charakteristik wird die Schwelle für die notwendige Kontrolle falsch positiver Ereignisse bestimmt (Brett, 1999b). So werden räumlich benachbarte koaktivierte Voxel (Cluster) identifiziert und die Signifikanz der Aktivierung geschätzt (Friston et al., 1995; Worsley, 2001).

Für die inferenzstatistische Schlussfolgerung in Gruppenanalysen bietet SPM zwei Modelle: (1) die Fixed-Effects-Analyse, die Rückschlüsse auf Aktivierungen in der untersuchten Stichprobe erlaubt und (2) die Random-Effects-Analyse, die Aussagen über die Populationen erlaubt, aus der die Stichprobe gezogen wurde. Die beiden Ansätze unterscheiden sich in der Art der Berücksichtigung der Fehlervarianz. Die Fixed-Effects-Analyse berücksichtigt nur die Fehlervarianz von Scan zu Scan (Innersubjektvarianz) und berechnet den mittleren Effekt für die Stichprobe. Die Zwischen-Subjekt-Varianz bleibt unberücksichtigt. Die Random-Effects-Analyse geht zweistufig vor: Zunächst wird das Modell für jedes Individuum aufgestellt (Innersubjektlevel), im Anschluss wird das Modell für die Gruppe erstellt (Zwischensubjektlevel). Dazu sind iterative Algorithmen und spezielle Statistiken nötig. Hierfür werden für jedes Individuum Kontrastmaps geschrieben, die in einem weiteren Modell (z.B. in einem zwei-Stichproben t-Test) auf signifikante Unterschiede geprüft werden. Hier erhöhen sich die Freiheitsgrade mit der Größe der Stichprobe (Holmes & Friston, 1998; Friston, Holmes et al., 1999). Die Datenauswertung der vorliegenden Studie erfolgt mittels Random-Effects-Analyse.

## 6. Zusammenfassung und Ableitung der Fragestellung

Die bisherigen neuroanatomischen Modellvorstellungen zur Depression beruhen im Wesentlichen auf strukturellen Befunden und Ruhe-Aktivitätsstudien (vgl. Kap. 2.2). Fragen zu veränderten Funktionsabläufen müssen in dieser Forschungstradition offen bleiben. Eine „Zuordnung“ von strukturell-anatomischen Auffälligkeiten auf der einen und Symptomatik auf der anderen Seite ist jedoch generell aufgrund des begrenzten Wissens über genaue Funktionsabläufe in Gehirn noch unzureichend und oberflächlich. Eine Forschungstradition, die diesen Brückenschlag zwischen Physiologie/ Anatomie einerseits und Informationsverarbeitungsabläufen andererseits versucht, ist die „cognitive neuroscience“. Gut definierte Modellvorstellungen aus Informationsverarbeitungstheorien werden verknüpft mit neurophysiologischen/ neurofunktionellen Daten und Modellen. Ein möglicher methodischer Zugang ist die Untersuchung kognitiver Prozesse mit Hilfe der bildgebenden Verfahren. Dabei werden durch Stimulation verschiedene Informationsverarbeitungsvorgänge angeregt, deren funktionelle Korrelate in Veränderungen des regionalen Blutflusses im Gehirn gemessen werden können.

Kognitive Aktivierungsstudien bei depressiven Patienten existieren derzeit nur wenige (vgl. Kap. 2.7). Kognitive Funktionen, die dabei untersucht wurden, orientieren sich eng an neuropsychologischen Auffälligkeiten in der Depression. In empirischen Modellvorstellungen dominieren Vorstellungen von begrenzter kognitiver Kapazität aufgrund mangelhafter kognitiver Kontrollprozesse, die sich besonders in defizitärer inhibitorischer Kontrolle äußern (vgl. Kap. 2.5). Dies sind Prozesse, für die auch eine Persistenz über die akute Erkrankungsperiode hinaus diskutiert wird. Die grundsätzliche Vorstellung dahinter ist, dass Veränderungen in kognitiven Basisfunktionen eine Vulnerabilität zur Entwicklung verschiedener Psychopathologien darstellen können. Bildgebende Verlaufsstudien, die sich mit dem Zusammenhang möglicher Trait- Veränderungen im Informationsverarbeitungsprozess und deren funktioneller Korrelate beschäftigen, sind bisher jedoch nicht bekannt.

Ein klassisches Testverfahren, das im Rahmen beider, für die Depression als zentral diskutierten defizitären Funktionen (selektive Aufmerksamkeit und exekutive Kontrolle) immer wieder eingesetzt wird, ist der Stroop-Test. Aufgrund langjähriger intensiver Forschungsarbeit gilt er als einer der bestetabliertesten Verfahren der Aufmerksamkeitsforschung, so dass auf ein breites Wissen als Ausgangsbasis zurückgegriffen werden kann.

Drei der kognitiven Aktivierungsstudien verwenden den klassischen Stroop-Test als Stimulationsverfahren bei depressiven Patienten. Die Ergebnisse sind heterogen. George et al. (1997) finden keine verminderte Aktivierung im präfrontalen Kortex (wie nach Ruheaktivitätsstudien erwartet) und vermuten Kompensationsmechanismen unter Stimulation. Es ergeben sich für die Patienten auch keine Leistungsunterschiede. Trotzdem berichten die Autoren

auch keine Leistungsunterschiede. Trotzdem berichten die Autoren von Unterschieden in der cingulären Aktivierung. Im Interferenzkontrast aktivieren Gesunde, die Patienten jedoch nicht. Nach George et al. (1997) rückt damit das Cingulum ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Die Ergebnisse von Blumberg et al. (2003) können nur begrenzt in die Diskussion einbezogen werden, da sich ihre Analyse auf den VLPFC beschränkt. Sie berichten eine gesteigerte Aktivierung ventral präfrontal für Patienten in depressiver Stimmung. Bezüglich der Testleistung konnte in dieser Studie keine Aussage getroffen werden, da die Aufgabe eine verdeckte Sprachantwort erforderte. Die dritte Studie von Videbech et al. (in press) schließlich kann gar keine Aktivierungsunterschiede berichten. Die Stroop-Performanz (auch Sprachantwort) korreliere jedoch mit Läsionen der weißen Substanz bei den Patienten (vgl. Abschnitt 2.7). Die heterogene Befundlage könnte zurückzuführen sein einerseits auf die Verwendung unterschiedlicher Methoden (fMRT bei Blumberg et al., 2003; PET in den beiden anderen Studien), andererseits auf die Untersuchung unterschiedlicher Patientenpopulationen (Patienten mit uni- und bipolarer Störung gemischt bei George et al., 1997; nur bipolare bei Blumberg et al., 2003; medizierte wie unmedizierte unipolar wie bipolare depressive Patienten bei Videbech et al., in press) und schließlich auf die unterschiedliche methodische Umsetzung des Stroop-Paradigmas (Kontrast kongruent-neutral und Blockdesign bei George et al., 1997; ereigniskorreliertes Design bei Blumberg et al., 2003, wobei das interessierende (inkongruente) Ereignis in einer Vielzahl von inversen (kongruenten) Ereignissen präsentiert wurde; schließlich Kontrast inkongruent vs. kongruent im Block bei Videbech et al., in press).

Auch die Verhaltensergebnisse zu Defiziten in selektiver Aufmerksamkeit/ exekutiven Funktionen zeigen sich heterogen. Es gibt Studien, in denen in der akuten Erkrankungsphase Hinweise auf Defizite in diesen Bereichen gefunden wurden (vgl. Abschnitt 2.5). Es existieren aber auch Gegenbefunde. Ebenso stellt sich die Situation für den Verlauf dar. Auch hier besteht das Problem unterschiedlicher methodischer Zugänge. So verwenden einige Autoren den klassischen Stroop-Test (Karten mit vielen Items, paper-pencil), so Trichard et al. (1997), Moreaud et al. (1996), Degl'Innocenti et al. (1998), Schatzberg et al. (2000) und Egeland et al. (2003); andere verwenden unterschiedliche PC-Versionen (Thomas et al., 1997 variiert dabei das SOA; Lemelin et al., 1997 vergleichen Farbbalken mit neutralen Wörtern und inkongruenten Farbwörtern). Auch die Berechnung des Interferenzwertes unterscheidet sich. So wird im klassischen Stroop-Test die Lesezeit der Farbtafeln minus die Lesezeit der Farbbenennung gerechnet. Egeland et al. (2003) subtrahiert dagegen zusätzlich die Wortlesezeit und erhält keine Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollen. Lemelin et al. (1997) logarithmieren die Einzelreaktionszeiten, um eine Minimierung der Varianz zu erreichen und erhalten einen Unterschied im Interferenzeffekt zwischen den Gruppen. Wieder andere Autoren gehen davon aus, dass auch gesteigerte Fehlerraten auf verminderte Inhibitionsfähigkeit hinweisen können (Kane & Engle, 2003). Zudem wurden verschiedene Populationen untersucht: Uni- wie bipolare Patienten (Trichard et al., 1997) oder unipolare Patienten mit

unterschiedlicher Medikation (keine bei Lemelin et al. 1997; Schatzberg et al., 2000; unterschiedliche medizierte Patienten bei Egeland et al. 2003).

Für die vorliegende Arbeit ergeben sich somit folgende Fragestellungen:

**1. Neuropsychologie:**

- a. Lässt sich in der akuten Erkrankungsphase für unmedizierte unipolar depressive Patienten ein Defizit der selektiven Aufmerksamkeit im Sinne einer mangelnden inhibitorischen Kontrollmöglichkeit nachweisen?
- b. Lässt sich dieses Defizit über Reaktionszeitverlängerung oder über Fehlerhäufung nachweisen?
- c. Lässt sich nach Remission ein allgemeines Defizit selektiver Aufmerksamkeit/ kognitiver Kontrolle nachweisen?

**2. funktionelle Untersuchungen:**

- a. Lassen sich in der akuten Erkrankungsphase bei unmedizierten unipolar depressiven Patienten veränderte Aktivierungsmuster bei kognitiver Stimulation von Aufmerksamkeitsprozessen über den Stroop-Test nachweisen?
- b. Wie verändert sich dieses Aktivierungsmuster in Remission?

## 7. Hypothesen

Die theoretischen Hypothesen leiten sich ab aus der bisherigen Literaturlage. Der erste Hypothesenkomplex bezieht sich auf die Frage, ob sich Inhibitionsdefizite – gemessen über den Stroop-Test - bei depressiven Patienten im Akutstadium wie in Remission nachweisen lassen. Die Literaturlage zeigt bisher widersprüchliche Befunde (vgl. Abschnitt 3).

Aufgrund der Ergebnisse der oben zitierten Literatur werden folgende Hypothesen aufgestellt:

### **Stroop Color-Word Test (SCWT) -Verhaltensdaten**

1. Akut depressive Patienten zeigen einen erhöhten Interferenz-Effekt im SCWT im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe – dies drückt sich einerseits in einer verlängerten Reaktionszeit, zum anderen in einer erhöhten Fehlerrate aus.
2. In Remission zeigen sich für die Patienten weiterhin erhöhte Interferenz-Werte im SCWT, im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt sind die Reaktionszeiten jedoch vermindert.

### **Stroop Color-Word Test (SCWT) –funktionelle Daten**

Der zweite Hypothesenkomplex bezieht sich auf den Zusammenhang von Verhaltensdaten und funktionellen Daten, erhoben mittels der fMRT.

3. Im fMRT werden Aktivierungen im kognitiven Teil des AGC, im präfrontalen Cortex und in parietalen Arealen erwartet.
4. Die Aktivierungen im AGC sind bei akut depressiven Patienten zum ersten Messzeitpunkt vermindert. Aktivierungsunterschiede im PFC werden in Abhängigkeit von Leistungsunterschieden erwartet. Zeigen sich Leistungsunterschiede bei den Patienten, wird eine präfrontale Minderaktivierung erwartet, bei Leistungsäquivalenz werden keine Aktivierungsunterschiede im PFC erwartet.
5. In Remission hat sich das Aktivierungsmuster der Patienten dem der Gesunden angenähert; Aktivierungsunterschiede bleiben bei Erhalt der Performanzunterschiede bestehen.

## 8. Allgemeines zur Methode

Zur Beantwortung der formulierten Fragestellungen wurde ein Verhaltensexperiment und ein fMRT-Experiment mit Vorexperimenten durchgeführt. Dazu wurden depressive Patienten der Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena und gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Alle Patienten, die die fMRT-Untersuchung absolvierten, nahmen auch an dem Verhaltensexperiment teil. Für die gesamte Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität vor, alle Probanden und Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und haben eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die Messungen (sowohl das Verhaltensexperiment wie auch das fMRT-Experiment) fanden nachmittags statt, um die Varianz durch eventuelle Tagesschwankungen bei den Patienten einzuschränken. Für alle PC-Präsentationen wurde die Software *Presentation* (Neurobehavioral Systems, Inc., SF, California; <http://nbs.neuro-bs.com>) verwendet, die eine einfache Programmierung, exakte Reaktionszeiterfassung und eine einfache Synchronisation für das fMRT-Experiment erlaubt.

Um eine valide Umsetzung des Paradigmas im MRT zu erreichen, wurden zwei Vorstudien mit gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Das methodische Vorgehen und die Ergebnisse sind im folgenden zusätzlich dargestellt.

### 8.1 Diagnostikinstrumente

Für gesunde Kontrollprobanden wie für depressive Patienten wurden zu den jeweiligen Messzeitpunkten aktuelle Selbsteinschätzungen der Depressivität und Ängstlichkeit erhoben:

- Beck Depressions-Inventar (BDI) (Hautzinger et al., 1994). Das BDI ist ein verbreitetes Instrument zur Einschätzung der Schwere von Depressivität und ist für Verlaufsuntersuchungen gut geeignet. Die einzelnen Items repräsentieren ätiologie-unabhängig die häufigsten Beschwerden der Patienten.
- Die Symptom-Checkliste von Derogatis (SCL-90-R) (Franke, 1995). Die SCL-90-R misst die aktuelle (Zeitraum 7 Tage), subjektiv empfundene körperliche und psychische Beeinträchtigung. Neben der Möglichkeit der mehrdimensionalen Auswertung gibt sie mit dem GSI-Wert einen Gesamtindikator für die grundsätzliche psychische Belastung. Auch dieses Instrument eignet sich für Verlaufsuntersuchungen.
- Das State-Trait-Angstinventar (STAI) (Laux, Glanzmann et al., 1981). Das Inventar erfasst Angst als vorübergehenden Zustand; damit soll die unmittelbare Angst bezüglich der Untersuchungssituation erhoben werden.



- Händigkeit (Edinburgh Handedness Index) (Oldfield, 1971). Die Skala bildet die Dominanz der rechten oder linken Hand für Alltagstätigkeiten ab. Diese Skala wurde nur zum ersten Messzeitpunkt vorgegeben.

Bei Patientinnen erfolgte zusätzlich eine Fremdeinschätzung der Depressivität über:

- Hamilton Depression Scale (HAMD) (Hamilton, 1960). Die Skala ist das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression; es wird häufig eingesetzt, um den Therapieverlauf depressiver Symptomatik abzubilden.
- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall & Gorham, 1986). Dieses Verfahren ist ein kurzgefasstes Standardinstrument zur Erfassung psychotischer Symptomatik, das sich auch zur Verlaufsmessung eignet. Die Skala wurde zur spezifischen Erfassung eventueller psychotischer Symptomatik bei den depressiven Patienten eingesetzt.
- CGI (Clinical Global Impressions)(National Institute of Mental Health, 1996). Hier schätzt der Untersucher auf der Basis seiner gesamten Erfahrung mit der Patientengruppe den Schweregrad der Erkrankung ein. Es handelt sich um ein relativ grobes Maß zur Verlaufseinschätzung.
- SKID I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV) (Wittchen et al., 1997). Das Interview dient der Erfassung von Achse I –Störungen des DSM IV. Durch die Strukturierung des Interviews ist eine schnelle und valide Diagnostik möglich.

Zusätzlich wurde eine Lebenszeit-Medikationsanamnese erhoben.

Für die Patienten wurde zusätzlich ein kurzes neuropsychologisches Screening durchgeführt zur Grobabschätzung der Intelligenz (über den Untertest 3 des Leistungsprüfsystems LPS) (Horn, 1983), der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. psychomotorischen Geschwindigkeit (über den Trail-Making-Test A und B) (Reitan, 1979) und der Konzentrationsfähigkeit bzgl. des unmittelbaren Behaltens (über den Untertest Zahlenspanne aus dem Hamburg-Wechsel-Intelligenztest für Erwachsene HAWIE-R) (Tewes, 1994).

## **8.2. Inklusions- und Exklusionskriterien für Patienten**

In der Hauptuntersuchung wurden Patienten mit einer Major Depression (unipolar) nach DSM IV mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Probanden waren nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert. Die meisten der Probanden wurden über eine Zeitungsannonce in Jena rekrutiert. Die Stichprobe der Patienten wurde unter stationären und ambulanten Patienten der psy-

chiatrischen Universitätsklinik in Jena erhoben. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Patienten angelegt:

### **Inklusionskriterien**

- Mittelschwere bis schwere depressive Episoden nach DSM IV
- Unipolare Depression
- Score der Hamilton Depressionsskala (HAMD) > 18
- Alter 18-55 Jahre
- Rechtshändigkeit
- IQ (erhoben mit LPS UT 3) > 85
- Unmediziert (nach wash-out) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie
- Indikation einer medikamentösen antidepressiven Behandlung

### **Exklusionskriterien**

- Zusätzliche Achse I- Störung nach DSM IV
- Bestehen einer klinisch fassbaren hirnorganischen Veränderung
- Bipolare affektive Störung
- Bekannte Empfindlichkeit gegen die verwendeten Antidepressiva
- Krampfanfälle in der Vergangenheit
- Weibliche Patienten in Stillphase oder Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest), Patientinnen mit unzureichender Kontrazeption
- Schwere somatische Erkrankung
- Gegenwärtiger Substanzabusus (ein vergangener sollte mind. 6 Monate zurückliegen)
- Dementielle Symptomatik (erfasst mit dem LPS Untertest 3)
- Suizidalität

Viele Studien bisher haben (zur Untersuchung des Phänotyps Depression) uni- wie bipolare Patienten zusammen untersucht. Heterogene Befunde veranlassen zunehmend eine Rekursion auf vom Symptombild homogenere Subgruppen. In dieser Studie werden nur Patienten mit einer unipolaren Depression, vorwiegend vom melancholischen Subtypus, untersucht, da für diese Gruppe am ehesten neurofunktionelle und neuropsychologische Veränderungen zu erwarten sind (vgl. Abschnitte 2.2 und 2.4). Leichte depressive Episoden wurden ausgeschlossen, da die Abgrenzung „normaler Verstimmtheit“ in Folge von z.B. Trennungserlebnissen etc. von psychopathologischen Zuständen in diesem Bereich eher schwierig ist. Vor dem Hintergrund der Diskussion um hohe Komorbiditätsraten von Depression und Demenz im Alter bzw. Depressivität im Alter als möglichem Vorbo-

ten einer demenziellen Entwicklung (vgl. Abschnitt 2.4) sollten nur Personen unter 55 Jahre in die Studie eingeschlossen werden.

### **8.3. Datenaufbereitung und Analyse**

#### **8.3.1 Reaktionszeitdaten**

Ausgewertet wurden die Reaktionszeiten der Probanden in ms mit Hilfe der Software SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago). Die berichteten mittleren Reaktionszeiten beruhen auf der Analyse korrekter Antworten. Dieses Vorgehen wird im Falle niedriger Fehlerraten zur Minimierung der Fehlervarianz empfohlen (Fazio, 1990). Um Ausreißerwerte in der individuellen Verteilung zu identifizieren, wurde nach Reaktionszeiten unter 300 ms und über 2000 ms gesucht und durch den Mittelwert der Person in der Bedingung ersetzt (Tukey, 1977) (zit. nach Wentura, 1999, ähnliches Vorgehen auch bei Sugg & McDonald, 1994). Lagen (was für die Patientengruppen zu erwarten ist) zu viele Werte (über 10 %) über 2000 ms, wurde ein alternatives Vorgehen gewählt, das zu Beginn der Ergebnisabschnitte jeweils erläutert ist. Des weiteren wurde nach Personen gesucht, deren Mittel drei Standardabweichungen vom Gruppenmittel entfernt lag und nach Personen, deren Fehlerwerte über 10% lag. Diese Personen wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Um Antworten auf die formulierten Hypothesen zu erhalten, wurden für das Stroop-Paradigma multiple t-Tests für abhängige Stichproben mit entsprechender  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni gerechnet, um das Risiko einer fälschlichen Zurückweisung der  $H_0$  für die Familie der Vergleiche nicht zu hoch werden zu lassen. Da der t-Test auf die Verletzung der Voraussetzung der Normalverteilung der Werte, besonders bei schiefen Verteilungen, wenig robust reagiert, muss mit einem höherem als dem gesetzten Fehler- I –Risiko (fälschliche Zurückweisung der  $H_0$ ) gerechnet werden. Dieser Gefahr kann durch ausreichende Stichprobengrößen begegnet werden. Für die berichteten Experimente mit depressiven Patienten, wo die Stichprobe eher klein gewesen ist, wurden Mittelwertsunterschiede über die nonparametrischen Alternativen des Wilcoxon-Rangsummentest für abhängige Stichproben und den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bestimmt. Diese Testverfahren stellen mit der gleichen Power wie der t-Test die bestmögliche Alternative dar (Diehl & Arbinger, 2001).

#### **8.3.2 funktionelle Daten**

Die funktionellen Daten wurden mit Hilfe der Software SPM99 ausgewertet (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Aufgrund zu erwartender  $T_1$ -Artefakte wurden die ersten drei Gehirnvolumina aus der Analyse ausgeschlossen. Im

Zuge der Vorverarbeitung der Daten wurde zunächst das Slice-Timing durchgeführt, im Anschluss die Bewegungskorrektur. Datensätze mit Bewegungen über 3 mm bzw. über 3° wurden aus der weiteren Analyse ausgenommen. Die Normalisierung erfolgte auf das SPM99-Epi-Template, die Bilder wurden mit 2\*2\*2 mm Voxelgröße neu geschrieben und mit einem smoothing-Filter von 8 mm für die Vorstudie und 10 mm für die Hauptstudie geglättet. Für die statistische Weiterverarbeitung wurde mittels der Onset-Zeiten der Stimuli und deren Dauer<sup>16</sup> eine Designmatrix mit 2 Spalten (kongruent und inkongruent) erstellt, so dass die einzelnen Events mit der kanonischen HRF konvolviert werden konnten. Dabei gingen nur die korrekt beantworteten Items in die Designmatrix ein. Im ersten Analyseschritt wurde für jeden Probanden eine t-Statistik gerechnet, die erstellten Kontrastbilder gingen in die Random-Effects-Analyse ein (vgl. Abschnitt 5.4.2). Für die Gruppen wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0.001$  (unkorrigiert) festgelegt, berichtet werden die Cluster, die auf dem  $p = 0.05$  Niveau (unkorrigiert) signifikant sind.

Für den Vergleich der Gruppen wurde eine Maskierung (Region of interest, ROI) festgelegt, die die temporalen und cerebellären Areale aus der Berechnung der Statistik ausblendet, da die Abdeckung des Gehirns in der Schichtplanung für dieser Areale nicht vollständig gewesen ist (vgl. Abb. 12 ). Durch den Anschnitt ergeben sich möglicherweise Scheinaktivierungen, die im Gruppenvergleich bedeutsam würden.



Abbildung 12: Schichtplanungsbild, 19 Schichten transversal

<sup>16</sup> Dauer des Stimulus definiert als die Zeit von Stimulusonset bis Tastendruck bzw. spätestens nach 1500 ms Ende des Events

Die Maskierung wurde über die Software WFU-Pickatlas (Joseph Maldjian, Functional MRI Laboratory at the Wake Forest University School of Medicine) vorgenommen und umfasst folgende Areale (vgl. Abb. 13):

- Gyrus angularis
- Anteriorer Gyrus Cinguli
- Ncl. Caudatus
- Gyrus Cinguli
- Claustrum
- Cuneus
- Extranukleäre Region
- Gyrus frontalis inferior (GFI)
- Gyrus okzipitalis inferior (GOI)
- Lobulus parietalis inferior (LPI)
- Insula
- Ncl. Lentiformis
- Gyrus lingualis
- Gyrus frontalis medius (GFM)
- Gyrus frontalis medialis (GFMe)
- Gyrus okzipitalis medialis
- Lobulus paracentralis
- Gyrus postcentralis
- Posteriores Cingulum
- Gyrus präzentralis
- Präcuneus
- Area subcallosa
- Gyrus superior frontalis
- Gyrus okzipitalis superior
- Lobulus parietalis superior
- Gyrus supramarginalis
- Thalamus
- Gyrus temporalis transversus

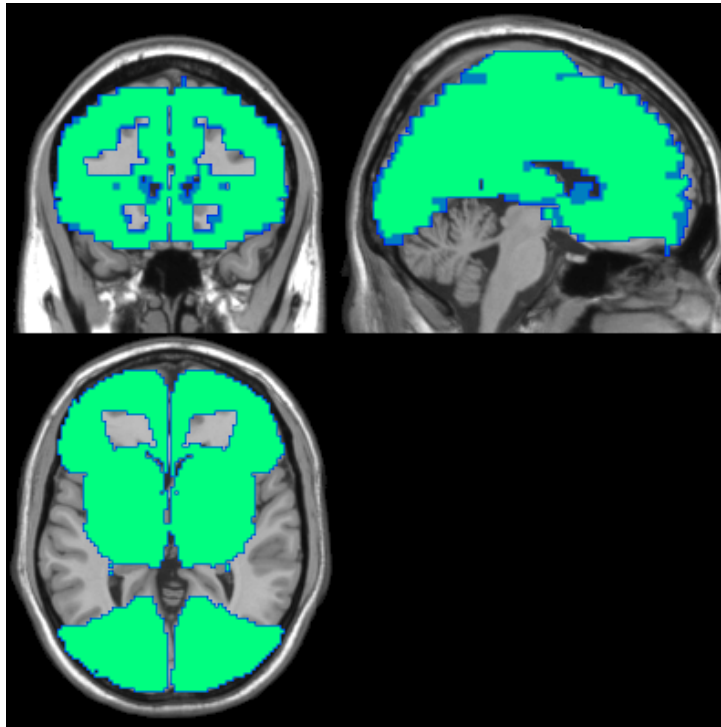


Abbildung 13: ROI-Maskierung für die Gruppenvergleichsberechnungen zum Ausschluss von Scheinaktivierungen in durch die Schichtplanung abgeschnittenen temporalen und cerebellären Arealen

Für den Gruppenvergleich für die Interferenzbedingung wurde aufgrund der Verschachtelung der Vergleiche ein etwas niedrigeres Signifikanzniveau für die Einzelvoxel gesetzt ( $p = 0.005$ , unkorrigiert). Um sich gegen falsch-positiv-Ergebnisse abzusichern, wurden hypothesengeleitet a-priori Areale definiert (ROI), auf die die Unterschiedanalysen beschränkt wurden. Diese Areale sind aus der Vorstudie wie aus den bisherigen Literatur – Ergebnissen abgeleitet (vgl. Kap. 4.4). Folgende ROI wurden zu einer Maske gruppiert (vgl. Abbildung 14):

- Anteriorer Gyrus Cinguli (AGC)
- Cingulum
- Posteriores Cingulum (PC)
- Gyrus frontalis inferior (GFI)
- Gyrus frontalis medius (GFM)
- Gyrus frontalis medialis (GFMe)
- Gyrus frontalis superior (GFS)
- Lobulus parietalis superior (LPS)
- Lobulus parietalis inferior (LPI)

Die Gruppenvergleiche innerhalb der ROI wurden für die jeweiligen Kontrast dargestellt, die mittels eines „2-sample-t-tests“ bestimmt wurden. Hier wurde das Signifikanzniveau auf  $p=0.005$  (unkorrigiert) gesetzt, die Mindestgröße eines Clusters wurde auf 10 Voxel gesetzt. Die Tabellen mit Angaben der Talairach - Koordinaten der Aktivierungen finden sich - soweit nicht angegeben - im Anhang.

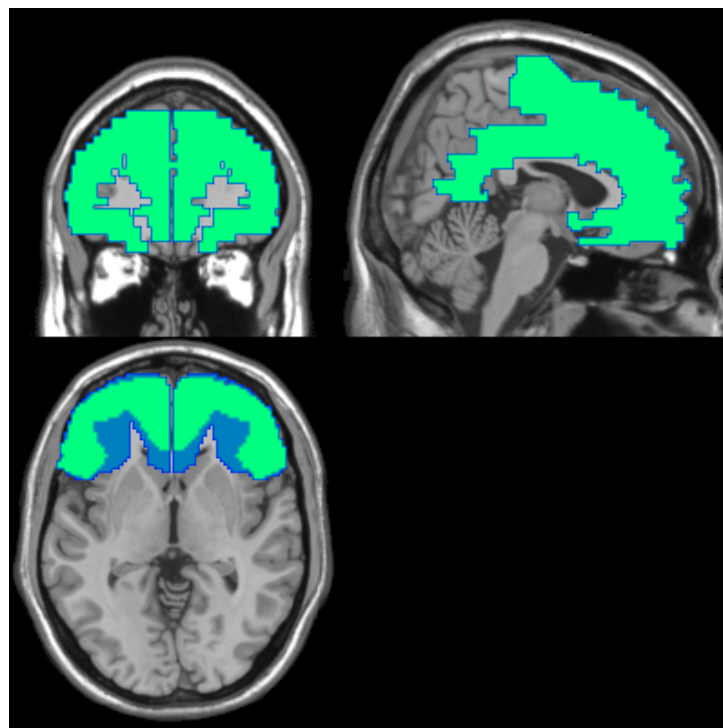


Abbildung 14: hypothesengeleitete ROI für den Interferenzvergleich zwischen den Gruppen bzw. Messzeitpunkten

Der Vergleich von Erst- und Verlaufsmessung bei den depressiven Patienten erfolgte über einen t-Test für abhängige Stichproben, bei dem in der Design-Matrix die Messzeitpunkte für jeden Patienten gepaart wurden. Das Signifikanzniveau für den Messvergleich der jeweiligen Bedingungen in Kontrast zur Ruhebedingung wurde auf  $p = 0.001$  festgelegt bei einer Signifikanz des Clusters von  $p= 0.005$  (beides unkorrigiert). Für den Vergleich der Interferenzbedingung zu beiden Messzeitpunkten wurde analog dem t-test für unabhängige Gruppen vorgegangen.

## 9. Vorexperiment zur Umsetzung des Stroop-Tests

Im Vordergrund der Umsetzung des Stroop-Tests stand die spätere Adaptation des Stroop- Paradigmas an die Experimentalbedingungen der fMRT. Deshalb wurde zunächst eine Vorstudie mit Reaktionszeiterhebung an gesunden Probanden durchgeführt. Diese diente der Validierung der entwickelten Zwei-Tastenversion und der verschiedenen Bedingungen.

### 9.1. Methode

Aufgrund der Gefahr von Bewegungsartefakten beim Sprechakt im Tomographen und der wegen der Scanner-Hintergrundgeräusche technisch schwierigen Erfassung der Sprachreaktion über einen geräuschsensitiven Voice-Key wurde die Umsetzung des Stroop- Paradigmas als Tastenversion favorisiert. Von einer subvokalen Sprachantwort im Scanner wurde abgesehen, da eine Reaktions- erfassung auf Verhaltensebene nicht möglich gewesen wäre. Um zusätzliche Gedächtniskonfundierungen zu vermeiden, die möglicherweise entstünden, wenn verschiedenen Tasten (die der Proband im Scanner liegend nicht sehen kann) unterschiedlichen Farben zugeordnet werden müssten, wurde eine 2-Tasten-Version mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten entworfen.

Der eigentliche Stimulus wurde zentral in der oberen Bildschirmhälfte dargeboten, darunter wurden zwei Antwortmöglichkeiten zur Auswahl stellt. Die Probanden wurden aufgefordert, die Tintenfarbe des Wortes zu benennen, das ihnen auf dem Bildschirm präsentiert wurde indem sie die Tasten- antwort entsprechend der Position der Antwortmöglichkeit gaben. Die Antwortalternativen bestanden aus Wörtern, da nach verschiedenen Modellvorstellungen zum Interferenz-Effekt dieser größer ist, wenn zwischen Dimensionen gewechselt werden muss (z.B. gehen Translationsmodelle davon aus, dass Interferenz entsteht, wenn die irrelevante Dimension „Wort“ aktiviert wird, die eng mit der geforderten Art der Antwort (ebenfalls Wort) verbunden ist, aber zur falschen Antwort führen würde) (Glaser & Glaser, 1989; vgl. Abschnitt 4.1).

Zur Identifikation der am deutlichsten kontrastierenden Bedingungen in dieser Stroop-Version wurden in der Reaktionszeit-Untersuchung vier Bedingungen definiert:

- (A) eine **neutrale** Bedingung (statt Farbwörter werden Buchstabenfolgen präsentiert)
- (B) eine **kongruente** Bedingung (Tintenfarbe und Farbwort stimmen überein)
- (C) eine **inkongruente** Bedingung 1 (Tintenfarbe und Farbwort stimmen nicht überein; dabei werden andere Antwortmöglichkeiten als das Distraktor- Farbwort präsentiert)
- (D) eine **inkongruente** Bedingung 2 (Tintenfarbe und Farbwort stimmen nicht überein; dabei wird das Distraktor-Farbwort in den Antwortmöglichkeiten wieder aufgenommen)



Für die kongruente Bedingung wurde ein Erleichterungseffekt gegenüber der neutralen Bedingung erwartet, für die inkongruenten Bedingungen ein Interferenzeffekt. Für die Interferenzbedingungen 1 und 2 wurden gleichermaßen Interferenzeffekte erwartet (nach Ergebnissen von Sugg & MacDonalds (1994), deren Design ähnlich gestaltet war (Experiment2)), jedoch eine erhöhte Fehleranfälligkeit für die Interferenzbedingung 2.

Es wurden vier verschiedene Farbwörter verwendet: ROT, BLAU, GRÜN und GELB, die klassischen Farben. Die Tintenfarben wurden entsprechend gewählt. Die neutrale Bedingung bestand aus einer Viererreihe X "XXXX" in den vier Tintenfarben. Die Stimuli wurden auf einem 17"-Monitor in einer graphischen Auflösung von 1024 x 768 Pixel dargeboten. Die Hintergrundfarbe war ein helles Grau, auf dem sowohl die Schriftfarbe schwarz, wie die Farben rot, gelb, grün und blau gut kontrastierten. In der oberen Hälfte des Bildschirms, 100 Pixel über der Mitte, wurde der Farbwortstimulus gezeigt. Etwas unter Bildschirmmitte (100 Pixel) wurden in etwa 200 Pixel Abstand zwei Antwortmöglichkeiten in schwarzer Tintenfarbe präsentiert, eines davon entsprach der gefragten Tintenfarbe. Die Positionen der potentiellen Antwort waren der rechten und linken Taste einer Zwei-Tasten-Tastatur zugeordnet. Die Position der richtigen Antwort war dabei ausbalanciert. Die Stimuli wurden in Großbuchstaben präsentiert. Der Schrifttyp ist Times New Roman, die Farbstimuli waren in Schriftgröße 60 präsentiert, die Antwortauswahlmöglichkeiten in Schriftgröße 40. Zunächst erschien ein Fixationskreuz, dann wurde an dieser Stelle auf dem Bildschirm der Stimulus präsentiert, bis eine Antwort erfolgte. Der nächste Stimulus wurde nach einem Interstimulusintervall von 1000 ms gezeigt.

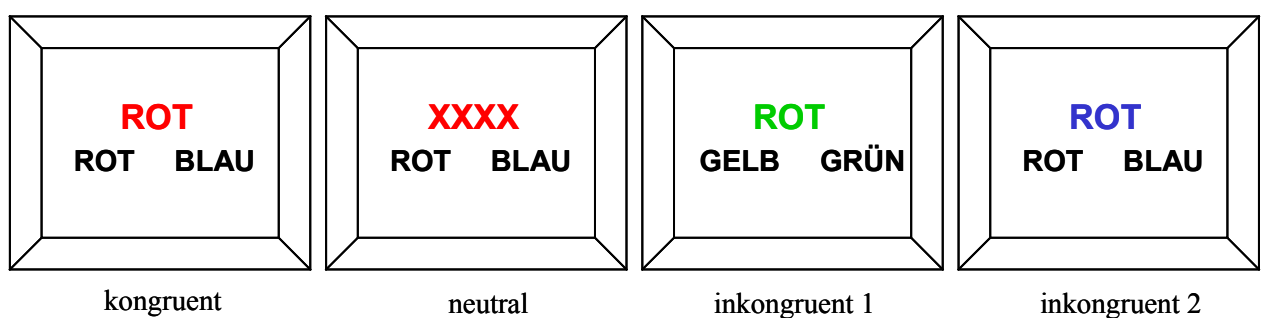


Abbildung 15: Bildschirmdarstellungen der Paradigmenbedingungen des Stroop-Testes

Kongruente, inkongruente Items beider Bedingungen und neutrale Items wurden pseudorandomisiert dargeboten. Dabei waren Abfolgen positiven Primings im Sinne einer Wiederholung der korrekten Antwort und Abfolgen negativen Primings (der Farbwortdistraktor des Vorgängertrials tritt als Targetfarbe wieder in Erscheinung) über die Bedingungen hinweg konstant gehalten. Den Versuchspersonen wurden unterschiedliche Stimulusabfolgen präsentiert.

Die verschiedenen möglichen Target-, Distraktor- und Antwortkombinationen wurden gleichverteilt dargeboten. Für die neutrale, die kongruente und die Inkongruenz-Bedingung 1 gab es 24 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, die Items wurden 4x dargeboten, jeweils in einem Viertel des Versuchsablaufes. In der Inkongruenz-Bedingung 2 existierten 48 Kombinationsmöglichkeiten, die jeweils 2 mal auftauchten in je einer Testhälfte.

Es wurde eine Stichprobe von 54 gesunden Kontrollprobanden (hauptsächlich Studenten der Friedrich-Schiller-Universität Jena) untersucht. Die Probanden waren im Durchschnitt 23,05 Jahre alt ( $sd = 2,70$ ), 40 davon waren Frauen. Alle Probanden gaben Deutsch als ihre Muttersprache an. Für die Teilnahme wurde eine Versuchspersonenstunde bescheinigt.

## 9.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen den erwarteten Interferenz-Effekt, die Reaktionszeit in beiden Inkongruenzbedingungen liegt signifikant höher als in den beiden Kontrollbedingungen (neutral und kongruent). Der in der Literatur beschriebene Erleichterungseffekt in der Kongruenz-Bedingung im Vergleich zur Inkongruenzbedingung (vgl. Abschnitt 4) zeigt sich jedoch nicht (vgl. Tabellen 4 und 5).

Für die Fehler wird ein Anstieg in den Interferenzbedingungen deutlich (der Kontrast neutral vs inkongruent 1 ist jedoch nur tendenziell bedeutsam); signifikant am höchsten ist die Fehlerrate in der Interferenzbedingung, die den Wortdistraktor in den Antwortmöglichkeiten wieder aufnimmt.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Vorstudie Stroop-Paradigma/ Reaktionszeitexperiment

	Reaktionszeiten in ms			Fehler		
	N	M	SD	N	M	SD
<b>Neutral</b>	54	827,6755	103,88832	54	1,15	1,017
<b>Kongruent</b>	54	833,1426	117,07871	54	,89	1,058
<b>Inkongruent 1</b>	54	1014,3269	173,15136	54	1,74	1,494
<b>Inkongruent 2</b>	54	962,3599	155,74408	54	3,70	2,745

Tabelle 5: T-Test für gepaarte Stichproben – Vorstudie Stroop-Paradigma / Reaktionszeitexperiment ( $\alpha = 0.008$ )

Bedingungsvergleich	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	M	SD			
Neutral vs. Kongruent	-5,4671	52,80194	-,761	53	,450
Neutral vs. Inkongruent 1	-186,6514	110,54389	-12,408	53	,000
Neutral vs. Inkongruent 2	-134,6843	93,60854	-10,573	53	,000
Kongruent vs. Inkongruent 1	-181,1843	100,75669	-13,214	53	,000
Kongruent vs. Inkongruent 2	-129,2172	84,42409	-11,247	53	,000
Inkongruent 1 vs. Inkongruent 2	51,9671	74,98433	5,093	53	,000

Tabelle 6: T-Test für gepaarte Stichproben – Vorstudie Stroop-Paradigma / Fehleranalyse ( $\alpha = 0.008$ )

Bedingungsvergleich / Fehler	Gepaarte Differenzen		T	df	Sig. (2-seitig)
	M	SD			
Neutral vs. Kongruent	,26	1,291	1,475	53	,146
Neutral vs. Inkongruent 1	-,59	1,754	-2,483	53	,016
Neutral vs. Inkongruent 2	-2,56	2,806	-6,692	53	,000
Kongruent vs. Inkongruent 1	-,85	1,338	-4,680	53	,000
Kongruent vs. Inkongruent 2	-2,81	2,959	-6,990	53	,000
Inkongruent 1 vs. Inkongruent 2	-1,96	2,733	-5,278	53	,000

Zudem zeigt sich ein bedeutsamer Unterschied zwischen den beiden Interferenzbedingungen: Die Reaktionszeit ist verlängert, wenn der Wortdistraktor des Stroop-Stimulus nicht in den Antwortmöglichkeiten wieder auftaucht.

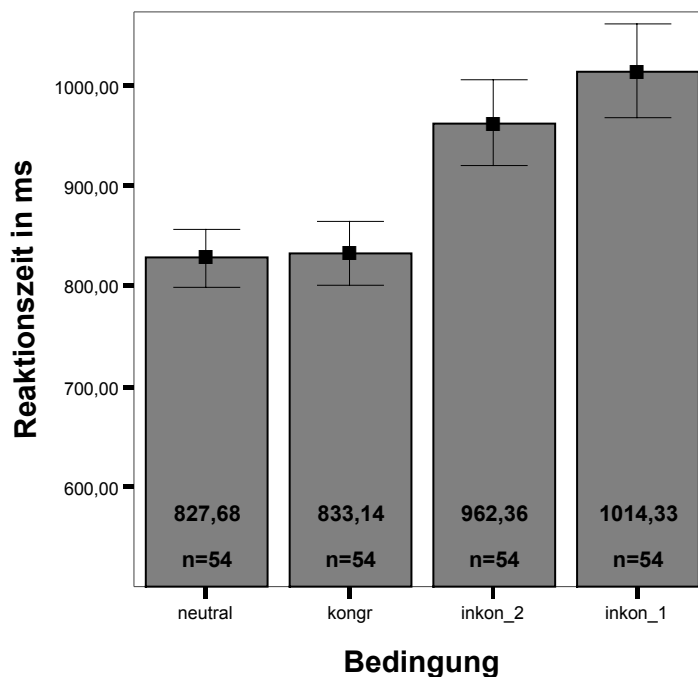


Abbildung 16: Ergebnisse der Vorstudie; die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

### 9.3. Diskussion des Reaktionszeit- Vorexperimentes

In den Ergebnissen zeigt sich zunächst der erwartete Interferenzeffekt als deutlicher Reaktionszeitunterschied zwischen beiden Interferenzbedingungen und den jeweiligen Kontrollbedingungen neutral und kongruent. Damit kann die Umsetzung des Stroop-Tests als gelungen gewertet werden.

Des weiteren ergibt sich – entgegen den Erwartungen – kein Erleichterungseffekt für die Kongruenz-Bedingung gegenüber der Neutralbedingung. In der Literatur wird dieser Effekt generell als eher klein und deutlich beeinflusst von der Art der Kontrollbedingung diskutiert (vgl. MacLeod, 1991). Für den Vergleich von kongruenten Farbwörtern mit Abfolgen gleicher Buchstaben (wie XXX) sind in Sprachantwort-Experimenten Erleichterungseffekte deutlich geworden (z.B. Glaser & Glaser, 1982). Redding & Gerjets (1977) präsentieren Daten, nach denen der Erleichterungseffekt bei randomisiert präsentierten Stroop-Items im Vergleich zu einer Non-Wort Bedingung bei Tastenantwort im Vergleich zu Sprachantwort sogar größer ausgefallen ist (Redding & Gerjets, 1977).

Sugg & McDonald (1994) berichten Daten innerhalb der empirischen Auseinandersetzung mit den Translationsmodellen zum Stroop-Interferenzeffekt, die sehr ähnlich dem hiesigen Design erhoben wurden (zwei Antwortmöglichkeiten – Wörter – auf Tasten). Sie konnten ebenfalls keinen Erleich-

terungseffekt gegenüber Neutralitems (XXX) feststellen. Die Autoren fügen dieses Ergebnis ein in die Diskussion um unterschiedliche Ursprünge von Inhibition und Erleichterung, da sich beide Prozesse unabhängig voneinander zu verhalten scheinen.

Eine mögliche Erklärung des fehlenden Effektes könnte in geblockter vs. randomisierter Stimulusdarbietungsfolge liegen. Werden die Stimuli einer Bedingung (wie z.B. im klassischen Stroop-Test selbst) in geblockter Form dargeboten, könnten die Probanden die Strategie wechseln und eher das Wort lesen, als die Farbe benennen; eine randomisierte Darbietung erlaubt dies weniger. Der Effekt scheint sich jedoch eher auf den Interferenz- denn auf den Erleichterungseffekt zu beziehen. Je mehr kongruente Items in einen Stimulussatz inkongruenter Items gemischt sind, desto höher der Interferenzeffekt. Der Erleichterungseffekt verändert sich dagegen nicht. Als Erklärung wird angeführt, dass die kongruenten Items die Aufmerksamkeit für den Wortdistraktor erhöhen (MacLeod, 1991).

Eine andere Hypothese ist das weitere Designumfeld. Durch die Einführung der zweiten Interferenzbedingung (die auch bei Sugg & McDonald, 1994 in den Experimenten so vertreten war), in der der Wortdistraktor des Stimulus in den präsentierten Antwortmöglichkeiten wieder aufgenommen wurde, entstehen für die Versuchspersonen zwei sehr ähnliche Bedingungen:

<b>ROT</b> BLAU ROT	<b>ROT</b> BLAU ROT
------------------------	------------------------

Im Vergleich zur Neutralbedingung, bei der durch die monotone Buchstabenfolge XXXX offensichtlich ist, dass die Stimulusbuchstabenfolge nonlexikalisch und damit kein Farbwort ist, könnte die Erfahrung mit der zusätzlichen Interferenzbedingung die Versuchspersonen in der Kongruenzbedingung zu einem zusätzlichen Kontrollprozess veranlassen, der die Übereinstimmung von Farbe und Wort bestätigt.

Wie erwartet, zeigt sich für beide Interferenzbedingungen eine erhöhte Fehlerzahl gegenüber der Kongruenzbedingung. In der Kongruenzbedingung sind die Fehlerzahlen erwartungsgemäß am niedrigsten. Noch einmal ein signifikanter Fehleranstieg ergibt sich für die Inkongruenzbedingung, für die sich der Wortdistraktor in den Antwortmöglichkeiten wiederfindet. Hier wird eine Störung der selektiven Aufmerksamkeit weniger in einer weiter erhöhten Reaktionszeit, als vielmehr in einer gestiegenen Fehlerzahl deutlich. Damit ergibt sich ein Inhibitionsmaß, das nicht so sehr von generellen Verlangsamungsprozessen abhängig ist und als weiteres Maß in die Untersuchung von Inhibitionsdefiziten depressiver Patienten einbezogen werden kann.

Entgegen den Erwartungen zeigt sich ein bedeutsamer Effekt innerhalb der beiden Interferenzbedingungen: die Reaktionszeit ist verlängert, wenn ein weiterer Distraktor als Antwortmöglichkeit eingeführt wird. Dies ist damit die einzige Bedingung, in der drei Farbwörter auf dem Display präsentiert werden. Ausgehend von dem tektonischen Modell des Stroop-Effektes (vgl. Kap. 4.1.5), ist der Störungsgrad der selektiven Aufmerksamkeit bestimmt durch sowohl dimensionale Imbalance im Langzeitgedächtnis (was sich eher auf den Vorteil des Lesens gegenüber dem Farbebenennen bezieht) als auch aus der dimensionalen Unsicherheit. Diese ist im Kurzzeitgedächtnis bestimmt durch den bisher präsentierten Stimulusset und die Wahrscheinlichkeit der Kombinationen von Target und Distraktor (d.h. Farbe und Wort) und in unserem Falle auch der Antwortmöglichkeiten. Die wahrscheinlichere Variante ist das Auftreten von zwei Farbwörtern (sowohl in der kongruent, wie in der neutral und in der inkongruent 2 Bedingung). Damit könnte ein zusätzlich erhöhter Interferenzeffekt durch das Auftreten eines dritten Wortes erklärbar sein (vgl. Melara & Algom, 2003).

Zentral ist das Ergebnis, dass in der auf die Umsetzung im Magnetresonanztomographen hin konzipierten Zwei-Tastenversion des StroopTests der gewünschte Interferenzeffekt auftritt. Damit kann in einem Reaktionszeitexperiment überprüft werden, inwieweit depressive Patienten einen erhöhten Interferenzeffekt aufweisen.

## 10. Das Reaktionszeitexperiment

In einem Reaktionszeitexperiment wurden depressive Patienten zu einem ersten Messzeitpunkt unmediziert sowie nach sechs-wöchiger antidepressiver Therapie untersucht. Erhoben wurden die Reaktionsdaten für den Stroop-Test in oben beschriebener Tastenversion.

### 10.1. Die Stichprobe

Zum ersten Messzeitpunkt konnten 22 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Zwei der Patienten wiesen jedoch sehr viele Fehldaten aufgrund zu langsamer Reaktion auf, so dass sie nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Eingeschlossen werden konnten damit 3 Männer und 17 Frauen.

Alle Patienten hatten die Diagnose einer Major Depression nach DSM IV erhalten, gestützt durch ein SKID- Interview (analog der Patienten der Hauptuntersuchung mit fMRT). 14 der Patienten konnten dem Subtypus „mit melancholischen Merkmalen“ zugeordnet werden, die restlichen 6 in die Kategorie „mit atypischen Merkmalen“. 7 Patienten waren ambulante Patienten der Poliklinik der Klinik für Psychiatrie, 13 waren stationäre Patienten. Zum Zeitpunkt der ersten Messung waren alle Patienten unmediziert (7 waren antidepressiva-naiv, die anderen wurden nach mehrtägigem Wash-out gemessen, die mittlere wash-out-Dauer betrug 7,5 Tage, ein Patient, der seit einem Jahr keine Medikamente genommen hatte nicht eingerechnet). Die Patienten waren durchschnittlich 39,25 Jahre alt ( $sd = 10,09$ ); 5 der Patienten hatten die Schule mit Abitur abgeschlossen, 14 hatten die Mittelschulabschluss (POS oder Realschule – 10 Jahre Schule) und eine Patientin hatte einen 8.Klasse-Abschluss. Mit einem Hamilton-Gesamt-Wert von durchschnittlich 22, 40 ( $sd = 4,67$ ) wurden die Patienten als mindestens mittelschwer depressiv eingestuft (vgl. auch Tabelle 7). Im Mittel hatten die Patienten 1,35 vergangene Episoden erlitten ( $sd = 1,23$ ; Min = 0, Max = 4) und waren im Mittel 25,2 Wochen mediziert ( $sd = 27,81$ ; Min = 0, Max = 96 Wochen), meist mit SSRI, Trizyklika und Anxiolytika. Für weitere Angaben vgl. Tabelle 7.

Tabelle 7: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Patienten im Reaktionszeitexperiment/ klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BPRS</b>	20	28	57	41,8000	7,65438
<b>CGI</b>	20	3	5	4,35	,587
<b>GAF</b>	20	32	70	54,65	10,545
<b>HAMD</b>	20	18	33	22,40	4,672
<b>BDI</b>	20	12	52	25,25	9,397
<b>STAI</b>	20	36	69	52,35	8,762
<b>SCL_90/ GSI</b>	20	,389	2,444	1,28617	,557774

Das neuropsychologische Profil der Patienten war weitgehend normgerecht – zwei Patientinnen erwiesen sich jedoch als unterdurchschnittlich intelligent (IQ = 85 und 86, geschätzt über LPS UT 3), drei Patientinnen waren psychomotorisch eher verlangsamt (unterdurchschnittlich in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei einfachen Anforderungen, gemessen über den Trail-Making-Test Form A und B) eine Patientin davon, zusammen mit zwei weiteren, zeigten eine unterdurchschnittliche Konzentrationsleistung (geschätzt über Untertest Zahlennachsprechen aus dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision, HAWIE-R (Tewes, 1994). Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über das Leistungsprofil der Patienten:

Tabelle 8: Neuropsychologisches Leistungsprofil der depressiven Patienten zu Studieneinschluss/ Reaktionszeitexperiment

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>LPS- Punkte</b>	20	16	34	23,25	4,887
<b>IQ (nach LPS)</b>	20	85,00	123,00	101,6000	10,66425
<b>TMT A (sec)</b>	20	18	79	38,25	13,886
<b>C-Wert (M =5 ; sd = 2)</b>	20	,00	7,00	3,0500	1,70062
<b>TMT B (sec)</b>	20	46	216	84,40	40,478
<b>C-Wert (M =5 ; sd = 2)</b>	20	1,00	7,00	4,2500	1,58529
<b>Zahlenspanne vorwärts</b>	20	3	10	7,05	1,731
<b>Zahlenspanne rückwärts</b>	20	3	10	6,40	1,603
<b>Wertpunkte Zahlenspanne (M= 10, sd = 3)</b>	20	5,00	13,00	10,0000	2,36198

Die gesunden Kontrollprobanden (4 Männer und 16 Frauen) waren im Durchschnitt 39,15 Jahre alt (sd = 8,29) und unterschieden sich damit nicht von der Patientengruppe ( $t = -0,33$ ,  $p = ,974$ ). Entsprechend den Patienten hatten sechs der Kontrollprobanden Abitur (12 Jahre Schule) und 14 POS – bzw. Realschulabschluss (10 Jahre Schule). In den Skalen zur psychopathologischen Befindlichkeit (BDI, SCL-90, STAI) zeigten sich die Probandinnen weitgehend unauffällig (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Probanden im Reaktionszeitexperiment / klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BDI</b>	20	,00	24,00	4,6500	5,85145
<b>STAI</b>	20	25,00	42,00	33,6500	5,05001
<b>SCL_90 / GSI</b>	20	,02	1,31	,3211	,31996

Die Skalenwerte liegen damit alle deutlich unter denjenigen der depressiven Stichprobe. Eine Probandin jedoch zeigt sich auffällig in BDI (24 Punkte) und SCL-90-R (GSI = 1,31). Sie wurde aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, so dass die Daten von 19 Kontrollprobanden ausgewertet wurden.



Zum zweiten Messzeitpunkt konnten 13 der 19 Patienten gewonnen werden für die Wiederholungsmessung (12 Frauen, 1 Mann). Gründe für das Nicht-Verbleiben in der Studie waren unterschiedlich: in einem Fall hatte der Patient die Medikation eigenmächtig verändert, drei Patientinnen verweigerten die zweite Messung und drei Patienten mussten zusätzlich mediziert werden. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, dass eher diejenigen Patienten in der Studie verblieben, deren psychopathologischer Verlauf weniger schwerwiegend gewesen ist. Ein Zusammenhang zum psychopathologischen Eingangsbefund kann jedoch nicht nachgewiesen werden (Berechnung des punktbiserialen Determinationskoeffizienten  $r_{pbis}$ ; vgl. Tabelle 51 im Anhang).

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Werte in den Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen zum zweiten Messzeitpunkt.

Tabelle 10: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Patienten für die Verlaufsmessung im Reaktionszeitexperiment / klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BPRS</b>	13	21,00	55,00	32,3077	8,30045
<b>CGI</b>	13	1,00	4,00	2,5385	1,05003
<b>GAF</b>	13	60,00	90,00	75,7692	9,54074
<b>HAMD</b>	13	3	22	9,31	5,822
<b>BDI</b>	13	4	45	18,62	12,066
<b>STAI</b>	13	31	69	46,69	12,493
<b>SCL_90 / GSI</b>	13	,167	1,867	,85897	,510474

Insgesamt betrachtet sind die psychopathologischen Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt gesunken. Drei der Patienten müssen jedoch als Non-Responder auf die Pharmakotherapie betrachtet werden, der HAMD-Score hat sich nicht mindestens halbiert (die HAMD-Werte liegen bei 17, 17 und 22). Diese Patienten scoren auch in den Selbstbeschreibungsskalen SCL 90 und BDI hoch.

## 10.2 Untersuchungsablauf

Die Probanden und Patienten waren in einem Vorgespräch über den Ablauf der gesamten Studie informiert und aufgeklärt worden. Zum Reaktionszeitexperiment wurden sie am Vortag der MRT-Messung gebeten. Die Messung fand in der Klinik für Psychiatrie in einem Experimentallabor statt, das abdunkelbar ist und über einen separierten PC-Arbeitsplatz verfügt. Die Instruktion wurde standardisiert über den Computer gesteuert gegeben, für Nachfragen stand ein Versuchsleiter zur Verfügung. Nach sechs Wochen antidepressiver Monotherapie (mit einem SSRI oder NARI) wur-

den die Patienten erneut zur Messung gebeten. In der Zeit zwischen den Messungen hatten die Patienten mindestens einmal wöchentlich Kontakt zum Studienpersonal.

### 10.3. Das Stroop-Paradigma

Für das Verhaltensexperiment wurde die Stroop-Tastenversion der Vorstudie übernommen (vgl. Abschnitt 9). Es wurden die Bedingungen neutral (statt Farbwörter wird eine Buchstabenfolge präsentiert), kongruent (Tintenfarbe und Farbwort stimmen überein), inkongruent 1 (Tintenfarbe und Farbwort stimmen nicht überein; dabei werden andere Antwortmöglichkeiten als das Distraktor-Farbwort präsentiert) und inkongruent 2 (Tintenfarbe und Farbwort stimmen nicht überein; dabei wird das Distraktor-Farbwort in den Antwortmöglichkeiten wieder aufgenommen). In der Vorstudie zeigte sich diese Bedingung für erhöhte Fehlerraten anfällig, so dass ein zweites Interferenzmaß für die Patienten erhoben werden konnte.

Tabelle 11: Versuchsplan Stroop-PC-Experiment

Gruppe	Depressiv								Kontrolle			
Stroop-Bedingung	neutr		kongr		Inkon 1		Inkon 2		neutr	kongr	Inkon 1	Inkon 2
Messzeitpunkt	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	1

### 10.4. Ergebnisse

#### 10.4.1 Erste Messung

Die berichteten mittleren Reaktionszeiten beruhen auf der Analyse korrekter Antworten. Es findet sich über die Reaktionszeiten aller Probanden und Patienten hinweg eine mittlere Fehlerrate von 3,1 %, was weit unter einem kritischen Wert von 10 % liegt (2,5 % Fehler bei gesunden Kontrollen, 3,7 % Fehler bei depressiven Patienten). Um Ausreißerwerte in der individuellen Verteilung zu identifizieren, wurde getrennt für die vier Bedingungen der jeweilige Mittelwert der Person berechnet. Lag ein Wert der individuellen Verteilung über zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert, wurde dieser Wert durch den Mittelwert der Person in dieser Bedingung ersetzt. Dies war für 4,9% der gesamten Reaktionen der Fall. Des Weiteren wurde nach Personen gesucht, deren Mittel drei Standardabweichungen vom Gruppenmittel entfernt lag, und nach Personen, deren Fehlerwerte über 10 % lag. Dies betraf eine depressive Probandin, die Reaktionszeiten lagen weit über dem Gruppenmittel der depressiven Patienten (auch dem Trail-Making-Test entsprechend zeigte sich die Patientin deutlich verlangsamt). Die Daten wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

In der Stichprobe verblieben somit 19 depressive Patienten und 19 gesunde Kontrollprobanden.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über die mittleren Reaktionszeiten in den einzelnen Bedingungen, getrennt für die Gruppen. Dabei wird eine deutlich höhere Varianz in den Daten der depressiven Patienten deutlich.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik Reaktionszeitexperiment Stroop getrennt für beide Gruppen

	Gesunde Kontrollen			Depressive Patienten		
	N	M	SD	N	M	SD
<b>Neutral</b>	19	971,0950	178,75193	19	1165,1668	454,23940
<b>Kongruent</b>	19	1012,0715	206,12418	19	1198,1705	454,52194
<b>Inkongruent 1</b>	19	1246,6814	290,70847	19	1615,9642	762,31578
<b>Inkongruent 2</b>	19	1198,4630	269,96688	19	1527,7686	774,21848

Sowohl für die depressiven Patienten wie für die gesunden Kontrollprobanden (Tabelle 13) zeigt sich der Interferenzeffekt zwischen den Bedingungen neutral bzw. kongruent und den beiden Inkongruenzbedingungen (aufgrund des 6-fachen Vergleichs ist  $\alpha = 0.05/6 = 0.008$  gesetzt). Die Neutral- und Kongruenzbedingung unterscheiden sich nicht, die Tendenz geht eher in die zur Erwartung gegenteilige Richtung: die Kongruenz zwischen Farbe und Wort erleichtert nicht die Reaktion, diese ist im Gegenteil eher verlängert. In beiden Gruppen zeigt sich die Tendenz zu einer verminderten Reaktionszeit für die Inkongruenzbedingung, die den Distraktor in den Antwortmöglichkeiten wieder auf nimmt.

Tabelle 13: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Reaktionszeitexperiment Stroop /Bedingungsvergleich getrennt für die Gruppen ( $\alpha = 0.008$ )

	Gesunde Kontrollen		Depressive Patienten	
Bedingungsvergleich	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Neutral vs. kongruent	-1,368	,182	-,966	,352
Neutral vs. Inkongruent 1	-3,823	,000	-3,823	,000
Neutral vs. Inkongruent 2	-3,823	,000	-3,823	,000
Kongruent vs. Inkongruent 1	-3,702	,000	-3,823	,000
Kongruent vs. Inkongruent 2	-3,662	,000	-3,743	,000
Inkongruent 1 vs. inkongruent 2	-1,610	,113	-2,495	,011

Abbildung 17 gibt einen Überblick über die mittleren Reaktionszeiten in beiden Gruppen:

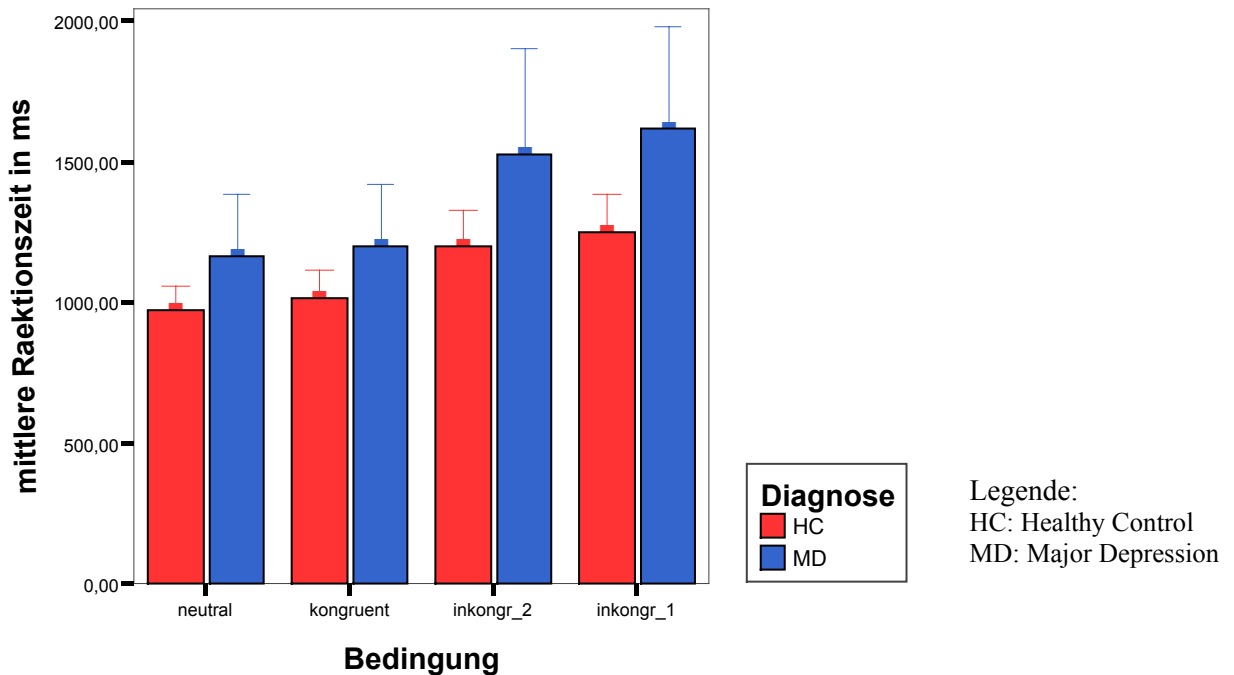


Abbildung 17: mittlere Reaktionszeiten in den Stroop-Bedingungen für beide Gruppen; die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

In der Betrachtung der gemachten Fehler (als ein weiterer Indikator für das „Versagen“ selektiver Aufmerksamkeit (vgl. Abschnitt 9)) zeigt sich eine deutliche Fehlerhäufung für die Interferenzbedingung 2, in der der Wortdistraktor des Stimulus als Antwortmöglichkeit wieder präsentiert wurde (vgl. Tabelle 14):

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Fehler in den verschiedenen Bedingungen getrennt für beide Gruppen

	Gesunde Kontrollen			Depressive Patienten		
	N	M	SD	N	M	SD
Neutral	19	,47	,772	19	,79	1,134
Kongruent	19	,42	,769	19	,74	,933
Inkongruent 1	19	,42	,769	19	1,11	1,449
Inkongruent 2	19	2,42	2,775	19	4,47	4,464

Für beide Gruppen zeigt sich ein (im Vergleich zu den drei anderen Bedingungen) signifikanter Anstieg der Fehlerzahl in der Inkongruenzbedingung 2, die den Distraktor wieder aufnimmt ( $\alpha = 0,008$ ).

Tabelle 15: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Bedingungsvergleich der Fehler getrennt für die Gruppen

Bedingungsvergleich	Gesunde Kontrollen		Depressive Patienten	
	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Neutral vs. Kongruent	-,144	1,000	-,243	,895
Neutral vs. Inkongruent 1	-,144	1,000	-1,150	,332
Neutral vs. Inkongruent 2	-2,993	,001	-3,331	,000
Kongruent vs. Inkongruent 1	-,087	1,000	-,997	,356
Kongruent vs. Inkongruent 2	-2,942	,002	-3,305	,000
Inkongruent 1 vs. Inkongruent 2	-2,953	,002	-3,037	,001

Zur Überprüfung der Hypothese der erhöhten Interferenz bei depressiven Patienten wurden jeweils das Verhältnis der Inkongruenz-Zeiten zu den Kontrollbedingung durch Division berechnet. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass eine unspezifische Verlängerung der gesamten kognitiven Verarbeitung für einen erhöhten Interferenzeffekt bei den Patienten verantwortlich ist. Dabei wurde nur die Interferenzbedingung 1 einbezogen, die sich weniger fehleranfällig zeigte, dafür aber verlängerte Reaktionszeiten aufwies ( $\alpha = 0,25$ ).

Tabelle 16: T-Test/ Mann Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben für den Interferenzeffekt in beiden Gruppen

	Gesunde Kontrollen			Depressive Patienten			Mann-Whitney-U	
	N	M	SD	N	M	SD	Z	p
inkongruent1/ kongruent	19	1,2354	,18150	19	1,3374	,16480	-1,912	,029
inkongruent1/ neutral	19	1,2783	,14429	19	1,3685	,12662	-1,650	,051

Es zeigt sich hypothesenkonform eine Tendenz für eine erhöhte Interferenz bei depressiven Patienten.

Für die Interferenzbedingung 2 wurde die Fehlerrate in den beiden Gruppen auf einen signifikanten Mittelwertsunterschied hin überprüft. Es zeigt sich eine bedeutsam höhere Fehlerrate bei depressiven Patienten (Mann-Whitney-U = 126,000,  $Z = -1,617$ ;  $p = ,054$ ).

#### 10.4.2 Verlaufsmessung

Von den 19 Patienten der ersten Messung konnten 13 Patienten nach 6 Wochen antidepressiver Monotherapie mit einem SSRI oder einem NARI zu einer Verlaufsmessung gebeten werden (vgl. Abschnitt 10.1)

Die berichteten mittleren Reaktionszeiten beruhen auf der Analyse korrekter Antworten. Es findet sich über die Reaktionszeiten aller Patienten hinweg eine mittlere Fehlerrate von 2,4 %. Um Ausreißerwerte in der individuellen Verteilung zu identifizieren, wurde getrennt für die vier Bedingungen der jeweilige Mittelwert der Person berechnet. Lag ein Wert der individuellen Verteilung über zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert, wurde dieser Wert durch den Mittelwert der Person in dieser Bedingung ersetzt. Dies war für 4,8% der gesamten Reaktionen der Fall. Des Weiteren wurde nach Personen gesucht, deren Mittel drei Standardabweichungen vom Gruppenmittel entfernt liegt, und nach Personen, deren Fehlerwerte über 10 % lag. Dies traf auf keinen Datensatz zu, so dass alle dreizehn Patienten in der Analyse belassen werden konnten.

Tabelle 17 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Reaktionszeiten der Patienten:

Tabelle 17: Deskriptive Statistik Reaktionszeitexperiment Stroop / Verlaufsmessung

	Reaktionszeiten			Fehler		
	N	M	SD	N	M	SD
<b>Neutral</b>	13	1027,4044	308,11899	13	,62	,870
<b>Kongruent</b>	13	1020,2250	262,84947	13	,69	1,437
<b>Inkongruent 1</b>	13	1268,2695	379,92198	13	1,00	1,354
<b>Inkongruent 2</b>	13	1237,0667	428,20993	13	2,38	2,631

Der Interferenzeffekt zeigt sich auch in der Verlaufsmessung für die Patienten (vgl. Tabelle 18). Im Vergleich zur Erstmessung unterscheiden sich die beiden Inkongruenz-Bedingungen nicht. Die Betrachtung der Fehler zeigt wiederum einen Anstieg in den Inkongruenzbedingungen, mit einer Häufung für diejenige Inkongruenzbedingung, in der der Distraktor in den Antwortmöglichkeiten wieder aufgenommen wird. Die hohe Standardabweichung weist auf einen breiten Range der Fehlerverteilung hin.

Tabelle 18: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben –Stroop- Bedingungsvergleich für die depressiven Patienten / Verlaufsmessung (Reaktionszeiten und Fehler) (N = 13)

Bedingungsvergleich	Reaktionszeiten		Fehler	
	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Neutral vs. Kongruent	-,384	,735	-,632	,766
Neutral vs. Inkongruent 1	-3,180	,000	-,812	,449
Neutral vs. Inkongruent 2	-3,180	,000	-2,552	,008
Kongruent vs. Inkongruent 1	-3,180	,000	-,680	,688
Kongruent vs. Inkongruent 2	-3,110	,000	-2,555	,008
Inkongruent 1 vs. Inkongruent 2	-1,572	,127	-2,095	,043

Im Messvergleich zeigt sich, dass die depressiven Patienten in allen Bedingungen bedeutsam weniger Zeit benötigen (vgl. Tabelle 19) und auch einen geringeren Interferenzeffekt aufweisen.

Tabelle 19: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben –Messvergleich der depressiven Patienten 1. Messung, N = 19 vs. 2. Messung, N=13 ( $\alpha = 0.01$ )

Messvergleich für die Bedingungen	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
<b>Neutral</b> 1. vs. 2. Messung	-2,830	,002
<b>Kongruent</b> 1. vs. 2. Messung	-2,551	,008
<b>Inkongruent 1/</b> 1. vs. 2. Messung	-2,900	,002
<b>Inkongruent 2/</b> 1. vs. 2. Messung	-2,551	,008

Tabelle 20: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben –Messvergleich der depressiven Patienten 1. Messung, N = 19 vs. 2. Messung, N=) für den Interferenzeffekt 13 ( $\alpha = 0.025$ )

Messvergleich Interferenzeffekt	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
inkongruent1/ kongruent	-1,363(	,191
inkongruent1/ neutral	-2,970	,001
Fehler (inkongruent 2)	-2,405	,014

Zur Veranschaulichung vgl. Abbildung 18:

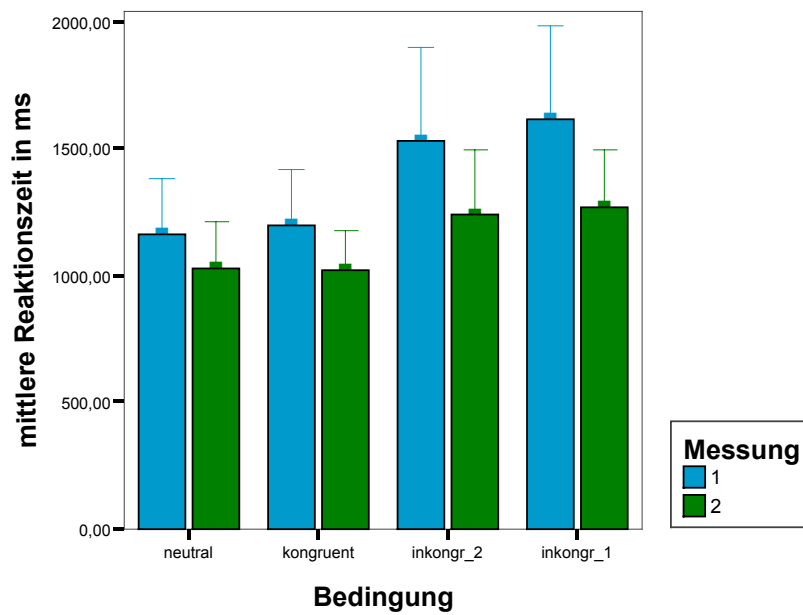


Abbildung 18: Messvergleich der depressiven Patienten (1.Messung N= 19, 2. Messung N= 13); die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

Im Vergleich mit den Daten der gesunden Kontrollgruppe (zum ersten Messzeitpunkt) ergibt sich folgendes Bild:



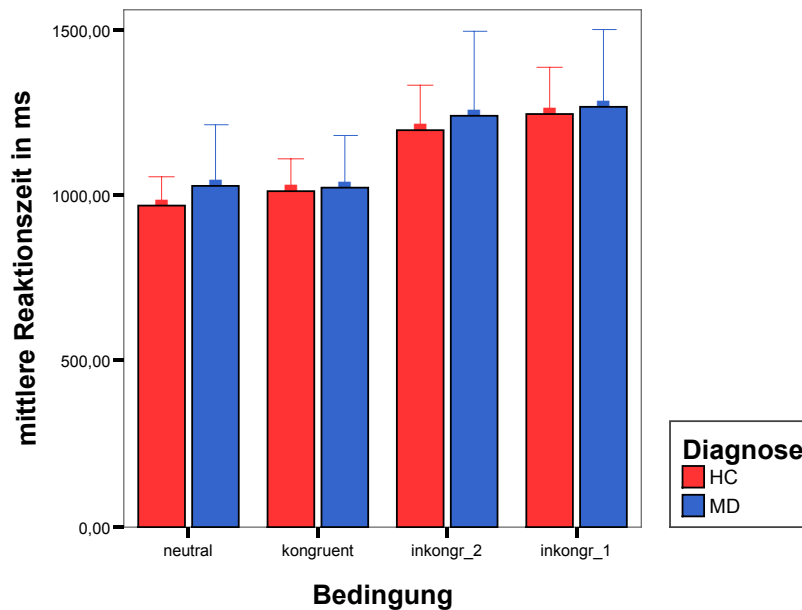


Abbildung 19: Gesunde Kontrollen (Messzeitpunkt 1; N = 19) und depressiven Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (N= 13); die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

Es zeigen sich für keine Varibale Unterschiede, weder für die Reaktionszeiten in den Bedingungen, noch für den Interferenzwert, noch für die Fehleranzahl (vgl. Tabellen 52 bis 56 im Anhang).

### 10.5 Diskussion Stroop-Verhaltensexperiment

Ziel des Stroop- Reaktionszeit-Experimentes war es, ein mögliches Defizit kognitiver Kontrolle/ Inhibition bei depressiven Patienten nachzuweisen. Dafür wurde der Stroop- Test eingesetzt, ein klassisches Instrument zur Messung selektiver Aufmerksamkeit bzw. deren Störbarkeit. Depressive Patienten wurden dazu einmal unmediziert vor Behandlungsbeginn und nach sechswöchiger anti-depressiver Behandlung untersucht im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Zum ersten Messzeitpunkt wurde eine Stichprobe von mittelschwer depressiven Patienten untersucht. Zwei der Patienten müssen als psychomotorisch verlangsamt beschrieben werden, die Reaktionszeiten sind entsprechend eher hoch. Um einen Einfluß der Verlangsamung auf die berechnete Interferenz auszuschließen, wurde der Interferenzwert bestimmt als das Verhältnis der Reaktionszeit inkongruent zur Reaktionszeit kongruent.

Die Ergebnisse zeigen, für beide Gruppen getrennt betrachtet, jeweils den erwarteten Interferenzefekt. In beiden Interferenzbedingungen sind die Reaktionszeiten bedeutsam verlängert gegenüber

beiden Kontrollbedingungen. Wie im Vorexperiment zeigt sich auch bei dieser Stichprobe kein Erleichterungseffekt für die Kongruenzbedingung, weder bei den gesunden Kontrollprobanden, noch bei den depressiven Patienten. Im Gegenteil: für die Kongruenzbedingung ist die Reaktionszeit in beiden Gruppen eher verlängert gegenüber der Neutralbedingung. Dieser Effekt ist in der Literatur beschrieben (vgl. MacLeod, 1991) als verminderter Interferenzeffekt für kongruente Items gegenüber der Neutralbedingung (XXX). Wie unter 9.3 schon diskutiert, mag dieser Effekt durch die weiteren Bedingungen erklärbar sein: Durch die zusätzliche Präsentation der Inkongruenzbedingung, in der der Distraktor in den Antwortmöglichkeiten wieder aufgenommen wird, könnte bei den Versuchspersonen eine zusätzliche Kontrollschleife induziert werden.

Für die gesunden Versuchspersonen erweist sich der Unterschied zwischen den Interferenzbedingungen als nicht bedeutsam, für die depressiven Patienten ist der Unterschied tendenziell bedeutsam. In beiden Fällen ist die Reaktionszeit zusätzlich verlängert, wenn ein dritter Wortdistraktor eingeführt wird (vgl. auch Diskussion unter 9.3).

Die Hypothese der erhöhten Fehlerzahlen in der Inkongruenzbedingung 2 lässt sich für beide Gruppen bestätigen. Hier geschieht eine Störung der selektiven Aufmerksamkeit auf die Farbe weniger durch eine verlängerte Reaktionszeit als vielmehr durch einen deutlichen Anstieg von Fehlern.

Im Gruppenvergleich wurde ein erhöhter Interferenzeffekt sowohl über eine verlängerte Reaktionszeit (Inkongruenzbedingung 1) als auch über eine erhöhte Fehlerrate (Inkongruenzbedingung 2) überprüft. In beiden Fällen zeigt sich, dass depressive Patienten einen erhöhten Interferenzeffekt aufweisen. In bisherigen Studien (z.B. Lemelin et al. 1997, Trichard et al., 1997) wurde als Indikator für das Interferenzausmaß die Reaktionszeit in der Bedingung „Farbe benennen“ (Neutral) von der Reaktionszeit in der Inkongruenzbedingung subtrahiert. Kritisch kann gegen dieses Vorgehen eingewandt werden, dass eine unspezifische Verlangsamung depressiver Patienten dazu führen würde, dass (im Modell unabhängiger Teilprozesse gedacht, dem die Subtraktionsmethode entstammt (Donders, 1969)) alle Teilprozesse für sich verlängert wären. Die Subtraktion eines Teilprozesses vom anderen würde eine unspezifische Verlängerung nicht eliminieren. Damit kann noch nicht der Schluss gezogen werden, dass depressive Patienten spezifisch für die Interferenzbedingung ein Defizit aufweisen. Deshalb wurde ein alternatives Vorgehen gewählt. Der Interferenzwert jeder Person wurde bestimmt aus dem Verhältnis der Reaktionszeit inkongruent zur Reaktionszeit kongruent. Eine unspezifische Verlängerung, die alle Teilprozesse beträfe, ist damit ausgeräumt.

Eine zusätzlich Evidenzquelle können Fehler sein, interpretiert als „gelungene Störung der selektiven Aufmerksamkeit“ (vgl. Melara & Algom, 2003). Die spezielle Interferenzbedingung war so gestaltet, dass der Wortdistraktor in den Antwortmöglichkeiten wieder auftauchte. Eingebettet in

die Stroop- Modelle, wie z.B. das Translationsmodell ( vgl. Abschnitt 4.1.3), ist damit erreicht, dass die Wortrepräsentation im lexikalischen System als Distraktor durch die doppelte Präsenz besonders aktiviert wird und damit schneller überschwellig wird bei ungenügender kognitiver Kontrolle. Für depressive Patienten ist dies bedeutend öfter der Fall.

In der Verlaufsmessung sind die Reaktionszeiten der Patienten in allen Bedingungen bedeutend kürzer, was einerseits sicher mit der Retestung zusammenhängt. Die Testsituation ist vertraut, auch Übung hat einen Einfluss (vgl. MacLeod, 1991). Der Interferenzeffekt ist jedoch nach wie vor vorhanden zwischen den Inkongruenzbedingungen und den Kontrollbedingungen. Weder die Kontrollbedingungen (kongruent vs. neutral) noch die Interferenzbedingungen untereinander unterscheiden sich. Das Muster ist damit analog dem der gesunden Kontrollprobanden.

Im Vergleich der Messungen ist auch der Interferenzeffekt bedeutend kleiner geworden und unterscheidet sich nicht mehr von dem der gesunden Kontrollprobanden. Damit konnte eine Persistenz einer Inhibitionsschwäche nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse reihen sich ein in andere Negativbefunde bzgl. einer Persistenz von Defiziten der selektiven Aufmerksamkeit über die aktuelle Episode hinaus. Moreaud et al. (1996) beispielsweise konnten schon nach dreiwöchiger pharmakologischer Behandlung keine Defizite der Patienten mehr nachweisen, Thomas et al (1997) nach vier Wochen.

Trichard et al. (1997) haben die Patienten kurz nach Einweisung und kurz vor der Entlassung untersucht. Der dazwischenliegende Zeitraum sei mindestens ein Monat gewesen. Das Patientenkontinuum wird als zusammengesetzt aus uni- und bipolar und als schwer depressiv beschrieben.

Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten so eine Erklärung in der heterogeneren Patientengruppe bei Trichard et al. (1997) zu finden sein –in der vorliegenden Studie wurden nur unipolar depressive Patienten untersucht, die im Ausmaß eher mittelschwer depressiv waren. Aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Skalen zur Einschätzung des Schweregrades der Depression ist kein direkter Vergleich möglich.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für den fehlenden Interferenzeffekt in der Remission liegt in der Art der Testung: Die meisten der berichteten Studien (bis auf Lemelin et al. (1997), und das war keine Verlaufsstudie) haben eine verbale Antwort erhoben. Für die verbale Antwort wird ein größerer Interferenzeffekt beschrieben als für die manuelle Tastenantwort. Auch sinkt der Interferenzeffekt bei der Tastenantwort bei steigender Übung deutlicher ab (MacLeod, 1991).

Da die Kontrollgruppe nicht analog der Patientengruppe ein zweites Mal untersucht wurde, ist die Abgrenzung zu Übungseffekten nicht ohne weiteres möglich. Jedoch kann aus dem überproportionalen Abfall der Reaktionszeit in der Inkongruent 1 - Bedingung (im Mittel 347 ms) von einer verbesserten kognitiven Kontrolle und einer Steigerung der Fähigkeit zur Unterdrückung des Irrele-

vanten ausgegangen werden. Studien, die Testwiederholungseffekte bei gesunden Kontrollen untersucht haben, berichten von Reaktionszeitgewinnen im Rahmen von ca. 100 ms (z.B. Davidson, Zacks et al., 2003). Damit könnten die gesunden Probanden nach wie vor etwas schneller sein, ein erhöhter Interferenzeffekt ließe sich trotzdem nicht nachweisen.

Paradiso et al. (1997) haben remittierte unipolar depressive männliche Patienten untersucht und einen erhöhten Interferenzwert auch in Remission festgestellt. Im Vergleich der untersuchten Stichproben fallen mehrere Unterschiede ins Auge: Die Patienten von Paradiso et al. (1997) waren im Mittel 15 Jahre älter. Für die vorliegende Studie wurden nur Patienten unter 55 Jahren eingeschlossen, um der Konfundierung mit eventuellen beginnenden demenziellen Prozessen zu entgehen. Die hohen Komorbiditätsraten von Demenz und Depression im Alter führen immer wieder zu der Diskussion, ob eine Depression mit neuropsychologischen Defiziten nicht prädisponiert zur Entwicklung einer Demenz bzw. schon als beginnende Demenz zu interpretieren sei (Yaffe, Blackwell et al., 1999; Beblo & Herrmann, 2000; Jahn, 2004). Paradiso et al. (1997) haben die Patienten hinsichtlich der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit gescreent, dies aber mit dem Mini-Mental-Status-Test unternommen, der für diskrete Einschränkungen zu Beginn einer demenziellen Entwicklung (mild cognitive impairment) nicht sensitiv ist (Kalbe, Kessler et al., 2004). Ein zweiter Unterschied ist die Erkrankungsdauer: Während in der vorliegenden Studie auch Patienten eingeschlossen wurden, die das erste Mal eine depressive Episode entwickelt hatten, haben Paradiso et al. (1997) nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 2 vergangene Episoden aufwiesen. In einer großangelegten epidemiologischen Studie konnten Rosenbaum et al. (2003) zeigen, dass, beginnend im mittleren Alter, die Anzahl erlittener depressiver Episoden mit zunehmenden kognitiven Defiziten (oberflächlich geschätzt mit dem MMST) einhergehen (Rosenblatt, Mehta et al., 2003).

## 11. Vorstudie fMRT

Um zu überprüfen, ob mit der Umsetzung des Stroop-Tests in der gewählten Form die in der Literatur berichteten Aktivierungsmuster und besonders eine frontocinguläre Aktivierung replizierbar sind, wurde eine Vorstudie an gesunden Kontrollprobanden durchgeführt.

### 11.1 Methode

#### 11.1.1 Das Paradigma

In der Gestaltung der fMRT-Version stand die Effizienz des Paradigmas und die Interpretierbarkeit durch die Wahl der geeigneten Kontrollbedingung im Vordergrund. Da sich Neutral- und Kongruenzbedingung im Reaktionsvorexperiment nicht unterschieden, wurde für das fMRT-Paradigma als Kontrollbedingung nur die Kongruenzbedingung übernommen. Dabei waren Überlegungen zur Qualität der Differenz ausschlaggebend: Kongruente und inkongruente Bedingungen differieren hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften nicht. In der Neutralbedingung dagegen ist (im Vergleich zur Kongruenz- wie Inkongruenzbedingung) keine Sprachverarbeitung erforderlich, da einfach die Tintenfarbe der vier X benannt werden soll. In der Kontrastbedingung „Interferenz“ kommt die Verarbeitung des Farbwortes (und damit sprachlichen Materials) hinzu. Dies könnte in der Kontrastierung der Bedingungen zu einer Konfundierung mit Arealen führen, die mit Sprachverarbeitung assoziiert sind. In diese Richtung argumentiert Mead (2002) in der Diskussion zu einer Stroop- Untersuchung an gesunden Probanden um die Rolle des AGC: Dass der AGC bei Interferenz-Bedingung im Stroop berichtet wird, könnte mit der verwendeten Kontrollaufgabe zusammenhängen. Oft wird das Benennen der Farbstriche als Kontrollaufgabe verwendet, so dass zusätzlich zur Interferenzbedingung auch die Sprachverarbeitung als weitere neue Variable dazu kommt.

Aufgrund der Unterschiede zwischen den Interferenzbedingungen wurde die Bedingung 1 als die stärker interferierende und weniger fehleranfällige in die fMRT-Version übernommen.

Voraussetzung für ein Blockdesign wäre die wiederholte Präsentation derselben Stroop- Bedingung über mehrere Items hinweg. Das ermöglicht Strategiewechsel, wie das Umsteigen auf „lesen“ im Kongruenzblock (MacLeod & MacDonald, 2000). Ein event-related-Design dagegen ermöglicht eine randomisierte Stimulusdarbietung. Nach Kane & Engle (2003) erhöht sich damit der Anspruch an das Arbeitsgedächtnis, die Aufgabe (Tintenfarbe benennen statt Wortlesen) muss ständig präsent gehalten werden. Der Nachteil einer verminderten Signalstärke im ereigniskorrelierten Design

wurde dafür in Kauf genommen und durch vermehrte Stimulusdarbietungen auszugleichen versucht.

Präsentiert wurden die vier Farben (ROT, GELB, BLAU, GRÜN) mit je drei möglichen Farbwortkombinationen und zwei Antwortpositionsmöglichkeiten für die Kongruenzbedingung. Für die Inkongruenzbedingung waren es 48 Kombinationsmöglichkeiten, da jeweils noch zwei unterschiedliche Antwortalternativen dazukamen. Um das fMRT-Paradigma nicht zu lange werden zu lassen, wurde die Präsentation auf 36 Stimuli pro Bedingung festgelegt. Die Antwort (rechts oder links) war ausbalanciert. Die Darbietung war aufgeteilt in 2 Sessions, der Anteil beider Bedingungen war in den Sessions gleich. Mögliche positive oder negative Primingeffekte wurden durch eine pseudorandomisierte Stimulusabfolge vermieden. Die Präsentation war von der Stimulusabfolge her so gestaltet, dass in einem Abschnitt von 12 Stimuli sich alle Farben drei mal mit je einem anderen Distraktor fanden. Die Abfolgen der Bedingungen „kongruent“ und „inkongruent“ waren randomisiert. Die Stimuli wurden für die fixe Dauer von 1500 ms präsentiert, eine mögliche Antwort beendete die Präsentation nicht. Damit ist eine Synchronisation mit dem fMRT-Scanner möglich. Das Interstimulusintervall betrug 10,5 Sekunden (Präsentation eines Fixationskreuzes). Diese Zeitspanne ergab sich aus Überlegungen zur Trägheit der hämodynamischen Responsefunktion, die nach ca. 5-6 Sekunden ihren Höhepunkt erreicht und nach 10-12 Sekunden zur Ausgangsposition zurückkehrt. Um die Abtastrate der Hämodynamik gegenüber der TR zu erhöhen, wurde ein sogenannter „Jitter“ eingeführt (Josephs & Henson, 1999; Miezin, Maccotta et al., 2000). Die Stimuluspräsentation wurde in 12 Schritten um je 182 ms versetzt zum Scanbeginn verschoben. Damit wurde die hämodynamische Antwort über die Schichten hinweg zu versetzten Zeitpunkten abgetastet, so dass sich insgesamt mehr Abtastpunkte ergaben. Pro Bedingung wurde der Jitter dreimal über eine TR geschoben (vgl. Abb. 20).

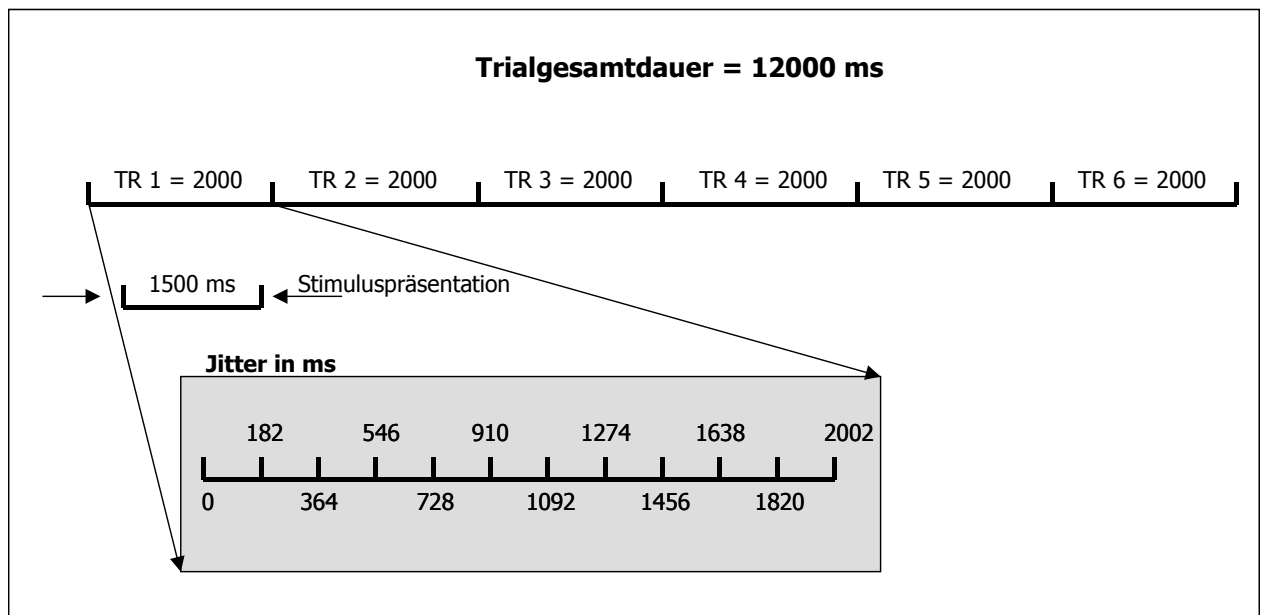


Abbildung 20: Ablauf eines Trails mit Jitter

Zur Evaluierung des Stroop – fMRT-Paradigmas wurde eine Vorstudie mit 17 gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Die Fragestellung bezog sich auf eine Replikation von Literaturbefunden mit dem hier entwickelten Paradigma. Die Stichprobe bestand aus 10 Frauen und 7 Männern, die im Mittel 26,3 Jahre ( $sd = 3,4$ ) alt waren. Keiner der Probanden wies eine positive psychiatrische oder neurologische Anamnese auf, Patienten wie Probanden waren gemäß dem Händigkeitsinventar (Oldfield, 1971) rechtshändig, die  $T_1$ -gewichtete anatomische Aufnahme wurde nach radiologischer Befundung als unauffällig beschrieben. In den Skalen von BDI und SCL-90 ergaben sich für die Probanden keine Auffälligkeiten. Ein Proband der Vorstudie wurde aufgrund zu großer Bewegungsartefakte aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Teilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung.

### 11.1.2 fMRT-Parameter

Die fMRT-Datenaquisition erfolgte mittels eines EPI-fähigen 1,5 Tesla Siemens Vision Ganzkörper-Magnetom am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums der FSU Jena. Der Scanner war mit speziellen Gradientenspulen für die schnelle Bildgebung und mit einer zirkular polarisierenden Kopfspule ausgestattet. Die Stimuli wurden auf einem Pentium-PC mittels der Software *Presentation* (Neurobehavioral Systems, Inc., SF, California; <http://nbs.neuro-bs.com>) erzeugt und über einen Beamer mit Teleobjektiv über ein Spiegelsystem auf eine an der Kopfspule befestigten Mattscheibe im Tomographen geworfen. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, war der Kopf der Probanden mittels zweier Klemmbacken im Schläfenbereich fixiert. Zusätzlich wurden die Probanden instruiert, sich möglichst nicht zu bewegen. Die

Reaktionen der Probanden wurden über eine MRT-taugliche optische Tastatur (Lumitouch<sup>TM</sup>, Photon Control Inc., Barnaby, Canada) mit zwei Tasten erfasst.

Das Paradigma war aufgeteilt in zwei Sessions mit jeweils 220 Scans über insgesamt ca. 16 Minuten. Die funktionellen Bilder wurden mittels einer Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenz mit einer 64\*64 Matrix und einem field of view (FoV) von 240 mm erhoben. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2,19 s, die Echozeit (TE) 60 ms und der Flipwinkel 90°. Pro EPI-Bild wurden 19 transversale Schichten akquiriert mit einer Schichtdicke von 5 mm und einem Interslice-Gap von 10% (0,5 mm). Die Voxelgröße belief sich auf 3,75 \* 3,75 \* 5mm.

Zusätzlich wurde eine T1-gewichtete anatomische Aufnahme mit einer 3D-Gradienten-Echo-Sequenz aufgenommen (Matrix 256 \* 160, Voxelgröße 1 \* 1 \* 1,5 mm, 160 Schichten).

## 11.2 Ergebnisse

### 11.2.1 Performanzdaten

In den Performanzdaten im Scanner zeigten die Probanden erwartungsgemäß einen bedeutsamen Reaktionszeitunterschied zwischen der kongruenten und der inkongruenten Bedingung (vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21: Deskriptive Statistik für die Performanzdaten der fMRT-Vorstudie

	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>SD</b>
<b>Kongruent</b>	17	884,0875	123,91425
<b>Inkongruent</b>	17	1062,2209	137,65367

Tabelle 22: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Vorstudie Stroop-Paradigma / Reaktionszeitexperiment

<b>Bedingungsvergleich</b>	<b>Z</b>	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Kongruent vs. Inkongruent	-3,621	,000



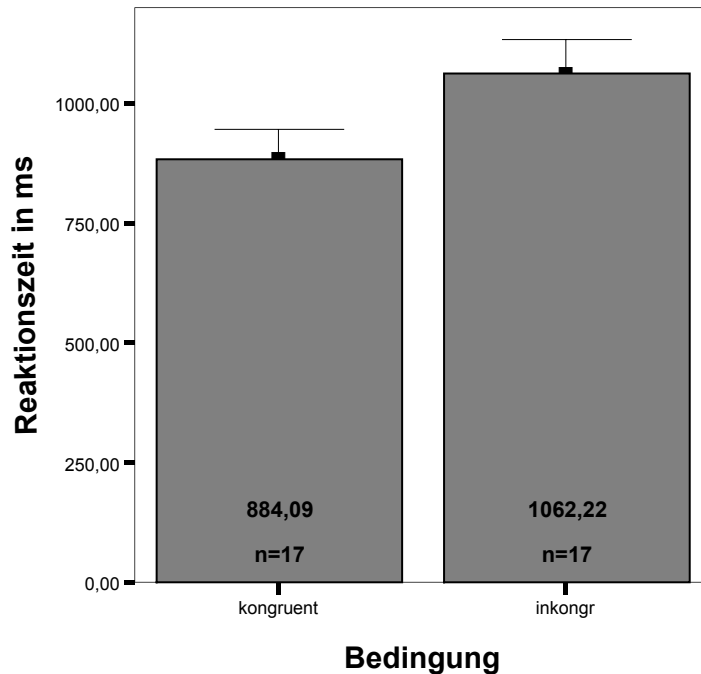


Abbildung 21: mittlere Reaktionszeit der Probanden der fMRT-Vorstudie in den Bedingungen kongruent und inkongruent; die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

Der Unterschied in den Bedingungen ist hochsignifikant.

### 11.2.2 funktionelle Daten

Die Ergebnisse der funktionellen MRT-Daten zeigen deutliche Aktivierungen in beiden Aufgabenbedingungen, dargestellt im Kontrast zu Ruhe. Dazu wurde jeweils ein Ein-Stichproben-t-Test für die Gruppe berechnet (vgl. Methodik Kap. 8.3.2), das Signifikanzniveau für das einzelne Voxel wird auf  $p = 0.001$  (unkorrigiert) festgelegt bei gleichzeitiger Clustersignifikanz von  $p = 0.05$ . Die Tabellen mit Angaben der Koordinaten im Talairach-Raum befinden sich, wenn nicht angegeben, im Anhang.

Im Kontrast der Bedingung kongruent vs. Ruhe zeigen sich Aktivierungsmaxima in den primär sensorischen Arealen (okzipital) (BA 18, 19), in den parietalen wie temporalen Assoziationsarealen (BA 7, 20), in prämotorischen (BA 4) wie präfrontalen Gebieten (BA 9, DLPFC) und im anterioren Gyrus Cinguli (AGC, BA 32). Die Aktivierungen erstrecken sich dabei weit über die Areale hinweg (vgl. Abb. 22).

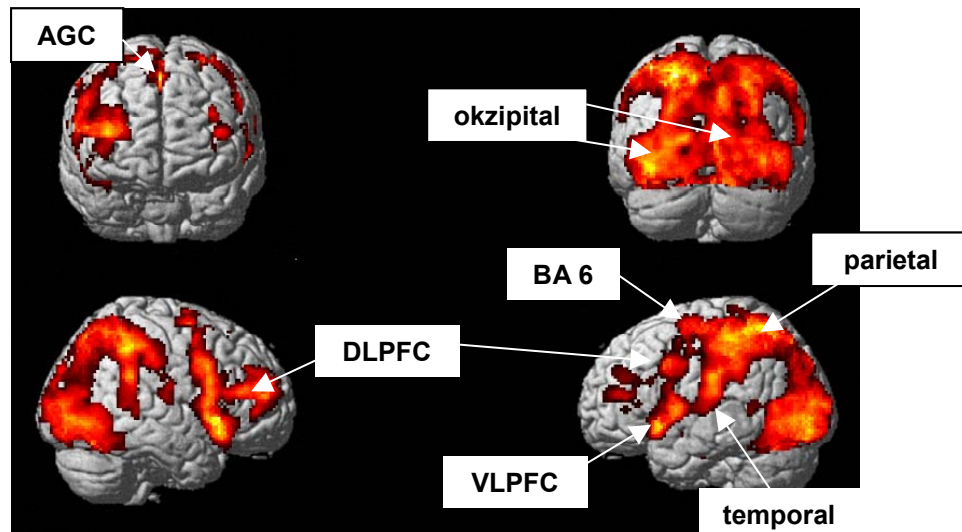


Abbildung 22: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast kongruent vs. Ruhe bei gesunden Probanden ( $n = 17$ ), unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p=0.05$

In der Betrachtung des Kontrastes inkongruent vs. Ruhe werden ähnliche Aktivierungsmuster deutlich: Auch hier sind okzipitale (BA 18, 19), parietale (BA 7) und temporale (BA 22) ebenso wie prämotorische (BA 6, 4) Aktivierungen sichtbar. Zusätzliche Aktivierungsmaxima finden sich im AGC (BA 24) und im parahippocampalen Gyrus. Präfrontal finden sich breite Aktivierungen im VLPFC und im DLPFC, die mit einem großen parietalen Aktivierungscluster zusammengruppiert sind (vgl. Abb. 23).

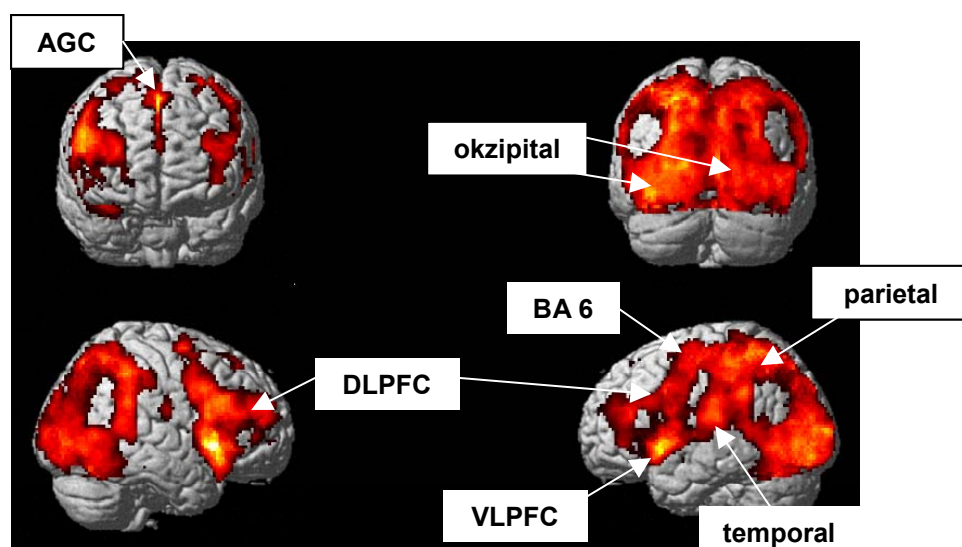


Abbildung 23: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast inkongruent vs. Ruhe bei gesunden Probanden ( $n = 17$ ), unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p=0.05$

Werden die beiden Aktivierungsbedingungen kontrastiert, so ergeben sich, wie erwartet, eine Reihe von Mehraktivierungen in der Inkongruenzbedingung (vgl. Tabelle 23):

Die deutlichsten Aktivierungsunterschiede finden sich bilateral frontal im VLPFC (Gyrus frontalis inferior, BA 44, 45, 47). Links dehnt sich das Cluster nach temporal (BA 22, Gyrus temporalis superior) aus. Zusätzlich zeigt sich links präzentral (BA 6) im Übergang zum Gyrus frontalis medius eine Mehraktivierung in der Inkongruenzbedingung. Eine cinguläre Aktivierung tritt im AGC (BA 32) entsprechend der Hypothese auf. Dieses Cluster dehnt sich über die darüberliegenden präzentralen Areale aus (BA 6, 8).

Weitere Unterschiede finden sich parietal im Präcuneus und Gyrus supramarginalis (BA 7, 19) und im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC, BA 46) mit leichter Ausdehnung des Clusters in Richtung der Insula (BA 13). Schließlich findet sich noch ein signifikantes Cluster im Gyrus temporalis superior mit Übergang in den Parietallappen (Gyrus supramarginalis) (vgl. Abb. 24).

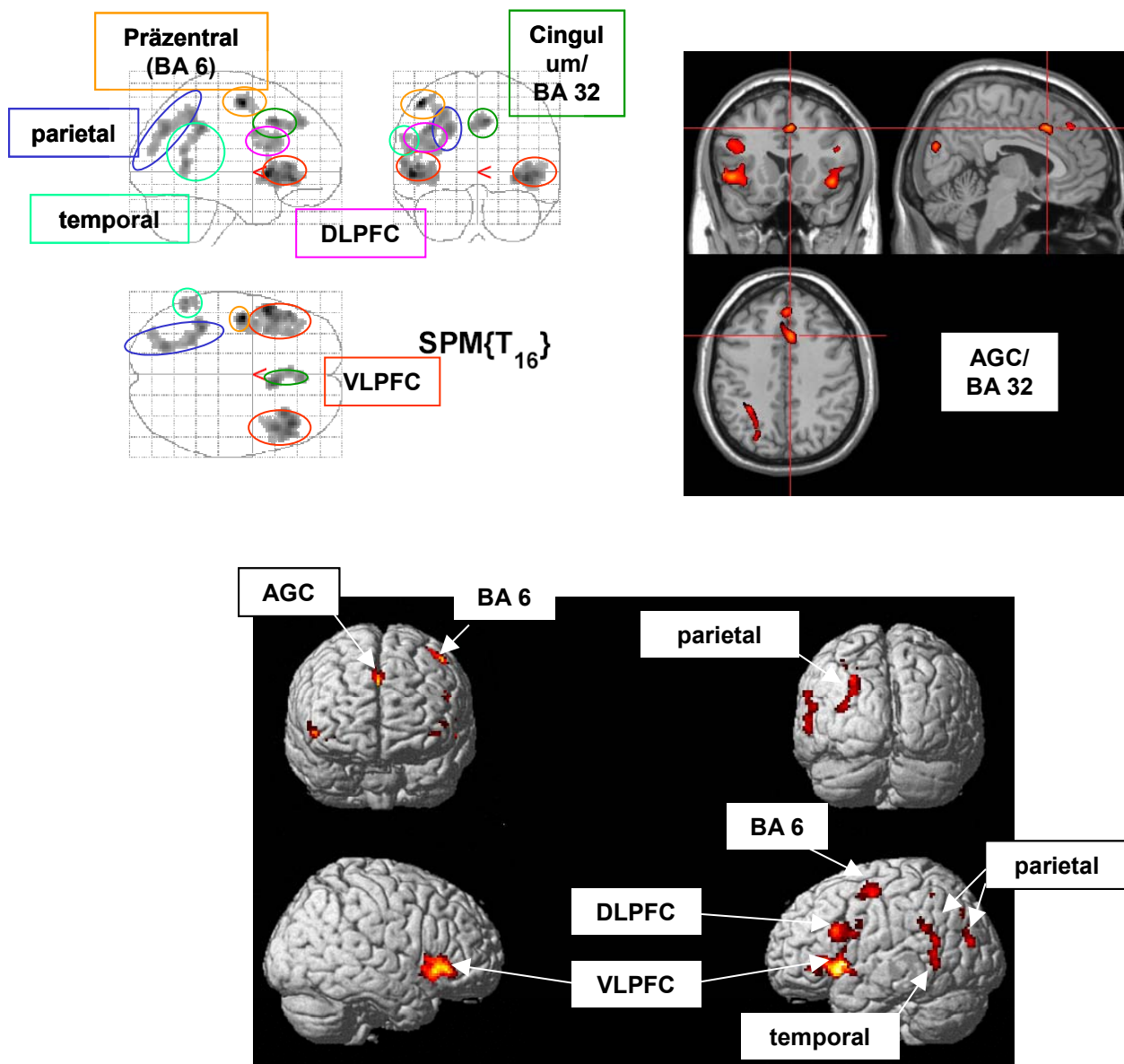


Abbildung 24: Interferenzkontrast, inkongruent vs. kongruent bei gesunden Kontrollen (n = 17), unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

Tabelle 23: Bedeutsame Aktivierungen im Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster p(cor)	cluster equivk
Li	Frontal, Gyrus präzentralis	6	8.78	-46	-5	52	0.043	125
Li	Frontal, Gyrus präzentralis	6	4.85	-40	-1	55		
Li	Frontal, GFM	6	4.37	-36	2	46		
Li	Temporal, GTS	22	8.12	-51	12	-2	0.000	667
Li	Frontal, GFI, VLPFC	47	6.30	-48	29	2		
Li	Frontal, GFI, VLPFC	47	6.26	-46	19	-3		
Re	Frontal, GFI, VLPFC	47	6.94	40	31	-7	0.000	745
Re	Frontal, GFI, VLPFC	47	6.27	32	25	-5		
Re	Frontal, GFI, VLPFC	47	6.23	44	19	-6		
Re	Limbisch, Cingulum	32	6.36	6	19	38	0.001	251
Re	Frontal, GFMe	8	5.46	2	41	35		
Re	Frontal, GFMe	6	5.01	-2	31	32		
Li	Parietal, Gyrus supramarginalis	7	6.24	-38	-39	35	0.000	538
Li	Parietal, Präcuneus	19	5.80	-22	-66	35		
Li	Insula	13	5.47	-36	13	18	0.000	372
Li	Frontal, GFM, DLPFC	46	5.00	-48	21	23		
Li	Frontal, GFI	6	4.96	-42	3	29		
Li	Temporal, GTS	22	5.69	-58	-54	8	0.013	167
Li	Temporal, GTS	22	5.31	-54	-56	18		
Li	Parietal, Gyrus supramarginalis	39	4.59	-60	-48	28		

### 11.3 Diskussion des fMRT-Vorexperimentes

Die fMRT- Vorstudie an gesunden Probanden diente der Evaluierung der Umsetzung des Stroop-Paradigmas. Zentral war die Frage, ob sich berichtete Literaturbefunde mit dem Paradigmen-Design replizieren lassen. Im Zentrum stand dabei die Aktivierbarkeit der frontocingulären Interaktion im Hinblick auf deren Analyse bezüglich differentieller Unterschiede bei depressiven Patienten.

Die Performanzdaten zeigen den erwarteten Interferenzeffekt, die Reaktionszeit ist für die inkongruente Bedingung bedeutsam verlängert gegenüber der kongruenten Bedingung.

Die funktionellen Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung mit der berichteten Literatur: So zeigen sich als prominente Areale bilaterale Aktivierungen im VLPFC im Gyrus frontalis inferior (GFI) (BA 44, 45). Verschiedene Autoren berichten diese Aktivierung ebenfalls und ordnen ihr zentrale Funktionen von Antwortunterdrückung und Response-Selektion zu. Leung et al. (2000) sehen dort (linksseitig) die Funktion des Unterdrückens des Wortlesens lokalisiert (Leung, Skudlarski et al., 2000). Die linksseitige VLPFC- Aktivierung wird in Verbindung gebracht mit dem

Wiederfinden semantischer Gedächtnisinhalte (Petrides, 1998; Cabeza & Nyberg, 2000; Wood & Grafman, 2003). Thompson-Schill et al. (1997, 1999) gehen jedoch davon aus, dass nicht das Wiederfinden von Gedächtnisinhalten per se die Aktivierung moduliert, sondern dass ein Selektionsstatus nötig ist: der Gyrus inferior frontalis aktiviert bei Auswahlnotwendigkeit für semantische Gedächtnisinhalte (Thompson Schill, D'Esposito et al., 1997; Thompson-Schill, D'Esposito et al., 1999). Petrides (1998) geht in seinem Modell des PFC davon aus, dass der VLPFC involviert ist in willentlich gesteuerte Suchprozesse nach spezifischer Gedächtnisinformation. Mit der expliziten Inhibition verbalen Materials sehen Jonides et al. (1998) Gyrus inferior frontalis (BA 45) betraut. In einer Gedächtnisaufgabe sollen Buchstaben einem vorher gezeigten Set zugeordnet werden („ja, war dabei“ vs. „nein, war nicht dabei“). Kontrastiert haben die Autoren zurückzuweisende Buchstaben, die ganz neu waren gegen zurückzuweisende Buchstaben, die nicht im aktuellen, aber in vorherigen Sets präsentiert worden waren. Für diese Buchstaben war die Inhibition einer Prädisposition in Richtung „ja“ angenommen worden (Jonides, Smith et al., 1998). Garavan et al. (1999) sehen ein ganzes vorwiegend rechtshemisphärisches Netzwerk unter der Beteiligung des VLPFC in inhibitorische Funktionen involviert. Des weiteren seien frontale limbische Areale, die anteriore Insula und der Lobulus parietalis inferior beteiligt (Garavan, Ross et al., 1999).

Taylor et al. (1997) ordnen die in der Stroop- Aufgabe gefundene Aktivierung im linken VLPFC der Aufrechterhaltung eines Selektionsstatus zu, indem ein Bias zugunsten der relevanten Information gesetzt wird. Miller & Cohen (2001) gehen in ihrem Modell des PFC davon aus, dass (nach dem Modell von Cohen (1990), vgl. Abschnitt 4.1.4) der PFC über die Modulation der Aktivität anderer Areale kognitive Kontrolle ausübt. Für die Stroop- Aufgabe bedeutet dies die Setzung eines Verarbeitungsvorteils (Bias) für die Farbinformation gegenüber der irrelevanten Wortdimension. Miller & Cohen gehen dabei von einer Aufgabe des PFC insgesamt aus, weniger von einer spezifischen Aufgabe des GFI/ VLPFC. Alternativ diskutieren Taylor et al. (1997) die Rolle des GFI analog Leung et al. (2000) als selektionsausführend bei sprachlichem Material und weniger den Selektionsbias generierend.

Bilaterale Aktivierungen berichten Carter et al. (2000) für den VLPFC/ GFI (BA 44, 45). In einer Analyse des Signalverlaufs zeigen die Autoren eine der Erwartung eines Antwortkonfliktes entsprechende vorausgehende Aktivierung, was sie, ähnlich wie Taylor et al. (1997) und Miller & Cohen (2001), als Etablierung eines Selektionsstatus interpretieren.

In einem etwas abgewandelten Stroop- Design berichten auch Zysset et al. (2001) Aktivierungen links inferior frontal. Auch sie ordnen dem GFI die Kontrolle wettstreitender Antworten und die Refokussierung der Aufmerksamkeit auf die relevante Dimension zu. Sie diskutieren dabei auch eine Switch- Funktion des linken lateralen PFC. In Studien zum Wisconsin- Card- Sorting- Test, der kognitive Flexibilität operationalisiert als Wechseln zwischen Sortierregeln, zeigen sich bilaterale Aktivierungen des GFI (Konishi, Nakajima et al., 1998). Dove et al. (2000) zeigen für Aufgabenwechsel (im Vergleich zur Ausführung derselben Aufgabe) ebenfalls GFI- Aktivierungen

(Dove, Pollmann et al., 2000). Diese Diskussion klinkt sich ein in die Debatte um die Interpretation des gewählten Kontrastes „inkongruent vs. kongruent“. Die Interpretation des Kontrastes auch in dieser Arbeit ist „Antwortkonflikt vorhanden“ = „inkongruent“ vs. „Antwortkonflikt nicht vorhanden“ = „kongruent“. Da sich ein Erleichterungseffekt und der Interferenzeffekt unabhängig voneinander verhalten (vgl. Abschnitt 4), könnte es sich um zwei unterschiedliche Prozesse handeln: Ein Strategiewechsel in der Bearbeitung der Aufgabe könnte sich so auch in der Aktivierung niederschlagen (vgl. auch MacLeod & MacDonald, 2000).

Aktivierung im VLPFC ist damit ein Ergebnis, das in der Stroop- Literatur als gut repliziert gelten kann. Zahlreiche Studien berichten diese Aktivierung, unabhängig von der konkreten methodischen Umsetzung (vgl. auch Petersen et al., 1999; Mead et al. 2003, Carter et al., 1995; McKeown et al., 1998; Banich et al., 2000, 2001; Fan et al., 2003)

Linksakzentuiert finden sich Aktivierungen im DLPFC (mit Peak der Aktivierung im BA 46, GFM). Auch diese Aktivierung ist häufig in Stroop- Studien berichtet (Banich et al., 2000; MacDonald et al., 2000; Banich, Milham et al., 2001; Milham et al., 2001; Milham et al., 2003a). Zusammen mit den gerade diskutierten inferioren Arealen des BA 44 (VLPFC) wird dieser Region die top-down-Regulation der Aufmerksamkeit zugeschrieben (z.B. Hopfinger et al. 2000, Miller & Cohen, 2001). Implementation von Kontrolle bedeutet dabei die Modulation neuronaler Aktivierung in posterioren Verarbeitungsarealen (Stärkung der Verarbeitung der aufgabenrelevanten Information, Schwächung der Verarbeitung der irrelevanten Information) sowie eine „Voreinstellung“ von Arbeitsgedächtnisprozessen, wie Selektion und Manipulation, im Hinblick auf die aufgabenrelevanten Repräsentationen (Milham et al., 2003). In der Diskussion um die genaue Funktionsbeschreibung von AGC und DLPFC gehen MacDonald et al. (2000), Carter et al. (2000) und Milham et al. (2001, 2003) davon aus, dass der AGC eher mit antwortbezogenen Prozessen befasst ist, während der DLPFC die Aufmerksamkeitskontrolle moduliert. MacDonald et al. (2000) konnten zeigen, dass DLPFC- Aktivierung in Erwartung eines Antwortkonfliktes anstieg, während AGC- Aktivierung bei Anwesenheit eines Konfliktes sichtbar war. Die DLPFC- Aktivierung spiegle die Implementierung der Aufgabenanforderung in Modulation der stimulusverarbeitenden Areale zugunsten der aufgabenrelevanten Dimension. Milham et al. (2003) argumentieren ähnlich, indem sie zeigen, dass DLPFC- Aktivierung mit zunehmender Übung in Stroop- Aufgaben langsam abnimmt, während AGC- Aktivierung sehr rapide abnimmt. Der rapide Abfall sei unvereinbar mit einer zentralen Rolle in der Aufmerksamkeitskontrolle.

DLPFC- Aktivierung wird auch eng verknüpft mit Arbeitsgedächtnisaufgaben (Goldman-Rakic, 1998, Petrides, 1998), Daueraufmerksamkeit, Sprachverarbeitung und episodischem Gedächtnis (Cabeza & Nyberg, 2000). Linkslateralisiert (wie die gefundenen Aktivierungen) werden eher Sprache, semantisches und episodisches Gedächtnis (speziell die Funktion des Wiederfindens von Gedächtnisinhalten) beschrieben. Nach Petrides (1998) wird DLPFC- Aktivierung nötig, wenn im

Arbeitsgedächtnis gehaltene Information manipuliert werden soll. Beide Aktivierungen (VLPFC und DLPFC) träten jedoch in den meisten Fällen gemeinsam auf.

Ebenfalls hypothesenkonform zeigt sich eine Mehraktivierung im Kontrast inkongruent vs. kongruent für den anterioren Gyrus Cinguli (AGC) (BA 32). Auch dazu gibt es zahlreiche Literaturbefunde (Pardo et al, 1990; Carter et al. 1995; Bush et al., 1998; Petersen et al, 1999, Leung et al., 2000, Ruff et al., 2001; Carter et al. 2000; Fan et al., 2003) (vgl. auch Abschnitt 4.4). Ihm werden Monitorfunktionen (Petersen et al. 1999), Response-Selektion (Bush et al., 1998) und Anzeigen eines Antwortkonfliktes und damit Rekrutierung frontaler Areale (Carter et al., 2000) zugeschrieben.

Das Zentrum der hier berichteten Aktivierung liegt mit  $x = 6$ ,  $y = 19$ ,  $z = 38$  wie erwartet im kognitiven Part des AGC (vgl. auch Abschnitt 2.8). Abbildung 25 zeigt die Aktivierung (rotes Rechteck). Petersen et al. (1999) geben die Aktivierung im AGC, die sie in der These der topographischen Gliederung des AGC (vgl. Abschnitt 4.4) als für die Response-Selektion zuständig beschreiben, mit sehr ähnlichen Koordinaten auf der linken Seite an ( $x = -7$ ,  $y = 18$ ;  $z = 36$ ). In Abbildung 25 sind die berichteten AGC- Aktivierungen aus verschiedenen Studien zusammengestellt. Die hier beobachtete Aktivierung stimmt mit der aus mehreren anderen Studien gut überein. Damit kann von einer hypothesengerechten Aktivierung der frontocingulären Interaktion ausgegangen werden.

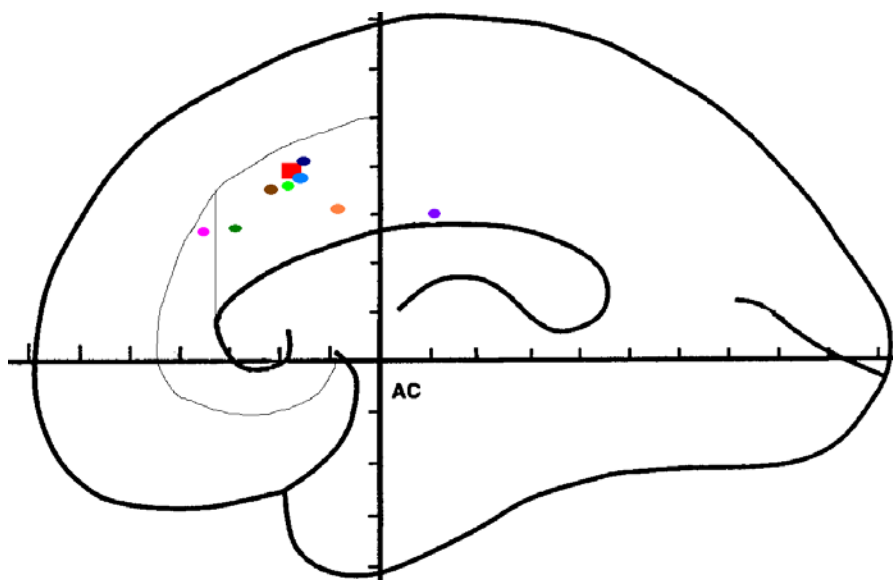


Abbildung 25: Ort der AGC- Aktivierung der fMRT- Vorstudie (Stroop) – schematisch angedeutet ist der AGC mit kognitivem (dorsal) und affektivem (rostral) Part. Vorliegende Studie (rotes Rechteck) – Pardo et al. (1990) dunkelgrün; Carter et al. (1995), lila; Petersen et al. (1999), blau; Bush et al. (1998) orange; Leung et al. (2000) braun; Ruff et al. (2001) hellgrün; Carter et al. (2000), dunkelblau; Fan et al. (2003) rosa.



Weitere Aktivierungsunterschiede finden sich links präzentral (BA 6) in prämotorischen Arealen. Dieses Feld wird eng in Verbindung mit der Vorbereitung der motorischen Antwort gesehen. Auch dieses Aktivierungsmuster einer linken prämotorischen Mehraktivierung in der Inkongruent-Bedingung berichten viele Autoren von Stroop- Untersuchungen, sowohl Studien mit Sprach- wie mit Tastenantwort (z.B. Leung et al., 2000; Taylor et al., 1997; Carter et al., 1995; Bush et al., 1998; Zysset et al., 2001, Bush et al., 2003). Kommentiert wird dieses Ergebnis in der Regel nicht. Die hier beschriebene Aktivierung liegt in den sekundären motorischen Arealen im Grenzbereich der medialen supplementär- motorischen Arealen (SMA) und den prämotorischen Arealen. Für die supplementär- motorischen Areale ist beschrieben, dass sie - wie auch der AGC - oft bei Aufgaben mit konkurrierenden Handlungsintentionen aktiviert sind (Ullsperger & von Cramon, 2003). Cabeza & Nyberg (2000) ordnen diesem Areal eine Rolle in räumlicher Verarbeitung zu, wie z.B. Orientierung von Aufmerksamkeit und motorisches Lernen. Besonders Aktivierungen der SMA werden auch in Zusammenhang gebracht mit stillen Leseaufgaben.

Temporale Aktivierungen bei Sprachverarbeitung sind meist linkslateralisiert (Cabeza & Nyberg, 2000). Der Gyrus temporalis superior (BA 22) wird als involviert in Sprachverarbeitung beschrieben, besonders bei Zuhören bzw. leisem Lesen (Friederici, 2003). Die hier gefundene Mehraktivierung in dieser Region kann gut in Zusammenhang gebracht werden mit subvokaler Sprachverarbeitung, wenn die Probanden sich die möglichen Antworten vergegenwärtigen. Die Mehraktivierung in der Inkongruenzbedingung mag dabei mit der dritten Antwortmöglichkeit zusammenhängen. Andere Stroop- Studien finden diese Aktivierung ebenfalls, allerdings haben diese Studien bis auf eine Ausnahme (Fan et al. 2003) alle eine Sprachantwort gefordert (Pardo et al., 1990, Taylor et al. 1997, Petersen et al., 1999; Leung et al. 2000; Carter et al. 1995; McKeown et al. 1998). Ein zentraler Unterschied zu den anderen Studien mit Tastenantwort liegt in der nicht festgelegten Zuordnung zwischen Taste und Antwort. In den Designs der Bush-Arbeitsgruppe (Bush et al., 1998, Bush et al. 2003), die eine Zahlenvariante verwendet, ist jede der vier zur Verfügung stehenden Tasten einer Zahl zugeordnet; bei den Farb- Stroop- Aufgaben, wie sie z.B. Banich et al. 2000, Mead et al., 2002, Fan et al. 2003 verwendet haben, sind einer Taste fest eine der zur Verfügung stehenden Farben zugeordnet. In dem vorliegenden Design wechselt die Antwortzuweisung von Trial zu Trial, was eine subvokale Antwort fördern könnte.

Hopfinger et al. (2000) schreiben dem Sulcus temporalis superior (unabhängig von der Sprachverarbeitung) eine Beteiligung an Aufmerksamkeitsprozessen zu (Hopfinger, Buonocore et al., 2000). Die Region sei spezifisch aktiviert bei aufmerksamkeitsdirigierenden Cues. Eine weitere Überlegung zu methodischen Charakteristika der Studien zur Erklärung der temporalen Aktivierungsunterschiede könnte in ereigniskorrelierten Designs vs. Blockdesigns liegen. Eine randomisierte Stimulusdarbietung im ereigniskorrelierten Design (wie auch bei Fan et al., 2003 der Fall) könnte eine

höhere Anforderung an aufmerksamskontrollierende Prozesse bedeuten. Läsionsstudien an Primaten zeigen Aufmerksamkeitsausfälle bei Läsionen im Gyrus temporalis superior (GTS). Aufgrund der Funktionsentsprechung des GTS bei den Primaten und des Lobulus parietalis inferior (LPI) beim Menschen bzgl. eines Aufmerksamkeitsneglects bei Schädigung wird jedoch diskutiert, ob der GTS des Primaten nicht dem LPI des Menschen homolog ist (Watson, Valenstein et al., 1994).

Eine Aktivierung des LPI findet sich in der vorliegenden Studie ebenfalls: Das Cluster zieht sich vom LPI (BA 7, 39) über den Lobulus parietalis superior (LPS) in den Precuneus. (BA 19). Banich et al. (2001) interpretieren parietale Befunde in Stroop-Aufgaben als Reflexion eines Anstiegs an Aufmerksamkeitskontrollbedarf in der Inkongruenzbedingung, eingebettet in ein ganzes Aufmerksamkeitsnetzwerk. Die berichteten Aktivierungen finden sich, ähnlich den hier berichteten, in inferioren wie superioren parietalen Arealen. Auch Taylor et al. (1997) berichtet analoge links-parietale Aktivierungen in BA 7, 19 und 40, ebenso wie Zysset et al. 2001, die Aktivierungen im Sulcus intraparietalis aufzeigen. Bush et al. (1998) finden Aktivierungen im LPS (BA 7). Carter et al. (2000) berichten Aktivierungen im LPI (BA 40). In der Analyse des Zeitverlaufes konnten die Autoren zeigen, dass die Aktivierung konstant hoch bleibt, bis der nächste Stimulus präsentiert wird (im Vergleich zur Aktivierung des AGC, die vor dem Beginn des nächsten Trials wieder absinkt). Carter und Kollegen interpretieren den LPI als die Region, die für die Implementierung von strategischen Prozessen (die von Stimulus zu Stimulus wechseln) sorgt.

Parietale Areale werden gemeinhin als wesentlich beteiligt an Aufmerksamkeitsnetzwerken angenommen (Culham & Kanwisher, 2001) (vgl. auch Abschnitt 2.6). Besonders damit in Zusammenhang gebracht werden der Sulcus parietalis inferior, der LPI und der LPS mit dem Gyrus supramarginalis ebenso wie das temporal-parietale Grenzgebiet. Innerhalb der parietalen Areale wird eine Aufgabenteilung diskutiert (Banich et al., 2000; Hopfinger et al., 2000). Inferiore parietale Areale werden beteiligt gesehen an Aufmerksamkeitskontrollprozessen im Sinne von Aufmerksamkeitsshifting, Regionen des LPS zeigen sich vermehrt aktiv in der Fokussierung von Target-Stimuli (vgl. auch Reynolds & Desimone, 1999). Wojciulik & Kanwisher (1999) diskutieren die Hypothese, dass parietale Areale in die aktive Inhibition von Distraktoren involviert sind (Wojciulik & Kanwisher, 1999). Jonides et al. (1998) vermuten eine Beteiligung posteriorer parietaler Areale (wie hier gefunden) an Arbeitsgedächtnisprozessen im Sinne eines Kurzzeitspeichers von Information. Das verbale Arbeitsgedächtnis wird neuroanatomisch beschrieben als ein Netzwerk von dorsolateralen präfrontalen Arealen, prämotorischen, supplementär prämotorischen, inferior präfrontalen und posterior parietalen Arealen. (Jonides, Schumacher et al., 1998).

Des weiteren wird dem Lobulus parietalis eine Beteiligung an Selektionsprozessen, ein Anteil an Bewegungsverarbeitung, an mentaler Rotation, an Rechenfunktionen, an Aufgabenswitching und

an Schmerzverarbeitung zugeschrieben. Culham & Kanwisher (2001) schlussfolgern aus dieser breiten Beteiligung parietaler Areale, dass es sich zum einen tatsächlich um ein reines Assoziationsareal handeln könnte, wo verschiedene Funktionen zusammengeführt werden, zum anderen aber um eine sehr grundlegende Funktion, die der parietale Kortex ausführt, oder aber, dass Aufmerksamkeit einfach einen besonders potenten „Aktivierer“ aller möglicher Areale (und den parietalen Arealen als beteiligt) darstellt. Damit könnte die Frage „Was aktiviert den Parietalkortex nicht?“ die informativere sein (Culham & Kanwisher, 2001).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass mit der hier vorgenommenen Umsetzung des Stroop-Paradigmas die Replikation bisheriger Befunde gelungen ist. Insbesondere konnte eine frontocinguläre Aktivierung im Interferenzkontrast provoziert werden. Damit sind die Voraussetzung für eine Untersuchung an depressiven Patienten gegeben.

## 12. Hauptexperiment fMRT (Stroop)

### 12.1 Methode

Da sich in der Vorstudie an gesunden Probanden die erwartete Aktivierung eines fronto-cingulären Netzwerkes zeigte, wurde das Paradigma wie unter 11.1 beschrieben für das Hauptexperiment übernommen.

#### 12.1.1 Stichprobe

Zum Messzeitpunkt 1 ( $T_0$ ) konnten 13 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Aufgrund von Bewegungsartefakten mussten 2 Patienten im Nachhinein aus der Analyse ausgeschlossen werden. Die verbleibende Stichprobe setzte sich aus einem Mann und 10 Frauen zusammen. Da sich in Aktivierungsmustern bei zahlreichen fMRT-Studien immer wieder deutliche Geschlechterunterschiede zeigten (Weiss, Siedentopf et al., 2003a), wurde auf die Daten des depressiven Mannes verzichtet und die Analyse auf 10 Frauen beschränkt.

Zur Charakteristik der Stichprobe:

Die Diagnose einer Major Depression nach DSM IV wurde für die 10 Patientinnen durch das Strukturierte klinische Interview (SKID) (Wittchen et al., 1997) gestützt. Sechs der Patientinnen konnten dem Subtypus „mit melancholischen Merkmalen“ zugeordnet werden, vier der Kategorie „atypisch“. Zwei der Patientinnen waren ambulante Patientinnen der Poliklinik der Klinik für Psychiatrie, die anderen acht waren stationäre Patientinnen der Klinik. Zum Zeitpunkt der ersten Messung waren alle Patientinnen unmediziert (3 waren Antidepressiva-naiv, die anderen 7 wurden nach mehrtägigem Wash-out gemessen, die mittlere Wash-out-Dauer betrug 8,6 Tage). Die Patientinnen waren im Durchschnitt 39,0 Jahre alt ( $sd = 8,74$ ) und hatten im Mittel 10 Jahre die Schule besucht (1 Abitur, 8 POS- bzw. Realschule, 1 Hauptschule). Sie wiesen zum Studieneinschluss einen Hamilton-Gesamt-Wert von durchschnittlich 22,9 ( $sd = 4,5$ ) auf und wurden damit als mittelschwer depressiv eingestuft.

Im Mittel hatten die Patientinnen 1,2 vergangene Episoden erlitten ( $sd = 1,03$ ; Min = 0, Max = 3) und waren vorher im Mittel 27,2 Wochen mediziert ( $sd = 31,6$ ; Min = 0, Max = 96 Wochen kumulative Dauer über verschiedene Episoden hinweg), meist mit SSRI, Trizyklika und Anxiolytika.

Weitere Angaben aus den erhobenen klinischen Skalen finden sich in Tabelle 24.

Tabelle 24: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Patientinnen / klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BPRS</b>	10	33	57	42,9000	7,65143
<b>CGI</b>	10	4	5	4,40	,516
<b>GAF</b>	10	35	65	54,10	8,517
<b>HAMD</b>	10	18	33	22,30	4,523
<b>BDI</b>	10	13	34	25,70	6,897
<b>STAI</b>	10	36	65	50,00	8,446
<b>SCL_90/ GSI</b>	10	,389	2,071	1,19822	,585035

Das neuropsychologische Profil der Patientinnen erwies sich als weitgehend normgerecht, nur eine Patientin erwies sich als unterdurchschnittlich intelligent (IQ = 86, geschätzt über LPS UT 3), unterdurchschnittlich schnell in der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bei einfachen Anforderungen (Trail-Making-Test Form A; TMT A) und unterdurchschnittlich in der Konzentrationsleistung (geschätzt über Untertest Zahlennachsprechen aus dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene – Revision, HAWIE-R (Wechsler, 1991). Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über das Leistungsprofil der Patientinnen:

Tabelle 25: Neuropsychologisches Leistungsprofil der depressiven Patientinnen zu Studieneinschluss

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>LPS- Punkte</b>	10	16	33	23,10	4,533
<b>IQ (nach LPS)</b>	10	86	125	100,50	10,069
<b>TMT A (sec)</b>	10	18	52	32,70	9,499
<b>C-Wert (M =5 ; sd = 2)</b>	10	2	8	4,00	1,633
<b>TMT B (sec)</b>	10	46	117	73,50	20,107
<b>C-Wert (M =5 ; sd = 2)</b>	10	3	7	4,70	1,252
<b>Zahlenspanne vorwärts</b>	10	5	9	7,00	1,633
<b>Zahlenspanne rückwärts</b>	10	3	8	5,70	1,567
<b>Wertpunkte Zahlenspanne (M= 10, sd = 3)</b>	10	6	12	9,30	2,163

Die gesunden Kontrollprobandinnen (10 Frauen) waren im Durchschnitt 38,4 Jahre alt (sd = 6,37). Entsprechend den Patientinnen hatten 2 Abitur (12 Jahre Schule) und 8 POS – bzw. Realschulabschluss (10 Jahre Schule) (Durchschnittliche Schuljahre 10,4). In den Skalen zur psychopathologischen Befindlichkeit (BDI, SCL-90, STAI) zeigten sich die Probandinnen unauffällig.

Tabelle 26: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Probandinnen / klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BDI</b>	10	0	7	2,30	2,11
<b>STAI</b>	10	27	43	34,70	5,44
<b>SCL_90 / GSI</b>	10	,02	,59	,19	,19

### Verlaufsmessung

11 der ursprünglich 13 obigen Patienten konnten nach 6 Wochen antidepressiver Therapie nachuntersucht werden. Von den 10 Patienten, die in die Auswertung eingegangen waren, stand eine Patientin leider nicht mehr für eine zweite Messung zur Verfügung (Rücknahme des Einverständnisses), eine weitere Probanden musste aufgrund eines artefactbeladenen Datensatzes aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Die psychopathologischen Werte für die Stichprobe sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Deskriptive Angaben für die Stichprobe der Patientinnen / klinische Skalen

	N	Minimum	Maximum	M	SD
<b>BPRS_GES</b>	8	21,00	55,00	33,0000	10,32
<b>CGI</b>	8	1,00	4,00	2,3750	1,19
<b>GAF</b>	8	60,00	90,00	76,8750	11,32
<b>HAMD</b>	8	3	22	9,88	6,51
<b>BDI</b>	8	4	35	18,00	11,21
<b>STAI</b>	8	31	60	43,63	12,14
<b>SCL_90 / GSI</b>	8	,167	1,867	,91389	,55

In den Fremdbewertungsskalen sind die Patientinnen damit im Mittel besser eingestuft, auch die Selbstbeschreibungswerte zeigen eine Verbesserung. Exemplarisch wird die HAMD-Summe für beide Gruppen gegenübergestellt:

Tabelle 28: HAMD-Summenwerte der untersuchten Patientinnen für beide Messzeitpunkte

Patientin	HAMD-Summe Messzeitpunkt 1	HAMD-Summe Messzeitpunkt 2
1	18	4
2	19	9
3	21	17
4	26	9
5	23	6
6	23	3
7	20	9
8	33	22
9	22	9 (Ausschluss)
10	18	-

Vier der Patientinnen erhielten einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Citalopram/ Cipramil®), vier erhielten den Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Reboxetin (Edronax®). Zwei der Patientinnen konnten nicht von der Pharmakotherapie profitieren und müssen als Non-Responder eingestuft werden (HAMD-Wert weniger als 50% reduziert).

### 12.1.2 Untersuchungsablauf

Die Patienten wie Probanden wurden in einem Vorgespräch über den Ablauf der Untersuchung ausführlich aufgeklärt, für die fMRT und MRT- Untersuchung übernahm ein Radiologe die standardisierte Aufklärung. Patienten wie Probanden war das präsentierte Paradigma aus der PC-Untersuchung am Vortag bekannt. Im Scanner erhielten die Versuchspersonen eine kurze Instruktionssequenz, um sich an des Gesamtsetting zu gewöhnen. Nach Beendigung der funktionellen Messung wurde eine hochauflösende dreidimensionale Aufnahme des Gehirns angefertigt. Die fMRT-Parameter waren dieselben wie in der Vorstudie (vgl. Abschnitt 11.1.2).

## 12.2 Ergebnisse

### 12.2.1 Performance-Daten (fMRT-Version)

Die berichteten mittleren Reaktionszeiten beruhen auf der Analyse korrekter Antworten. Dieses Vorgehen wird im Falle niedriger Fehlerraten zur Minimierung der Fehlervarianz empfohlen (Fazio, 1990). Es findet sich über alle Reaktionszeiten aller Probanden und Patienten hinweg eine mittlere Fehlerrate von 2,2 %, was weit unter einem kritischen Wert von 10 % liegt (1,7 % Fehler bei gesunden Kontrollen, 2,6 % Fehler bei depressiven Patientinnen). Um Ausreißerwerte in der individuellen Verteilung zu identifizieren, wurde getrennt für die vier Bedingungen der jeweilige Mittelwert der Person berechnet. Lag ein Wert der individuellen Verteilung über zwei Standardab-

weichungen über dem Mittelwert, wurde dieser Wert durch den Mittelwert der Person in dieser Bedingung ersetzt. Dies war für 2,5% der gesamten Reaktionen der Fall.

Zur Überprüfung des Interferenzeffektes wurde ein Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben getrennt für die Gruppen berechnet. Sowohl für die gesunden Probandinnen, wie für die depressiven Patientinnen in beiden Messungen ergibt sich der erwartete Interferenzeffekt (vgl. Tabellen 29 & 30).

Tabelle 29: Deskriptive Statistik für die Performanzdaten des fMRT-Hauptexperimentes zum 1. Messzeitpunkt

	Gesunde Kontrollen			Depressive Patientinnen		
Bedingung	N	M	SD	N	M	SD
Kongruent	10	1054,8630	270,10988	10	1075,8352	180,51877
Inkongruent	10	1300,0747	331,84003	10	1376,4290	278,56894

Tabelle 30: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Performanzdaten des fMRT-Hauptexperimentes zum 1. Messzeitpunkt / getrennt für die Gruppen

	Gesunde Kontrollen		Depressive Patienten	
Bedingungsvergleich	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Kongruent vs. Inkongruent	-2,803	,002	-2,803	,002

Zur Überprüfung, ob sich der Interferenzeffekt zwischen den Gruppen unterscheidet, wurde ein Verhältniswert aus der Bedingung inkongruent geteilt durch Bedingung kongruent berechnet. Dieser ging in einen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ein. Es zeigt sich kein erhöhter Interferenzeffekt für die Gruppe der Patientinnen (Mann-Whitney-U = 47,00; Z = -,227; p = ,853).

Tabelle 31: Deskriptive Statistik für den Interferenzkontrast (inkongruent/ kongruent) im fMRT- Hauptexperiment zum Messzeitpunkt I

	N	M	SD
Gesunde Kontrollen	10	1,2387	,12686
Depressive Patientinnen	10	1,2815	,16427



Zur graphischen Veranschaulichung die mittlere Reaktionszeit in den beiden Bedingungen für beide Gruppen:

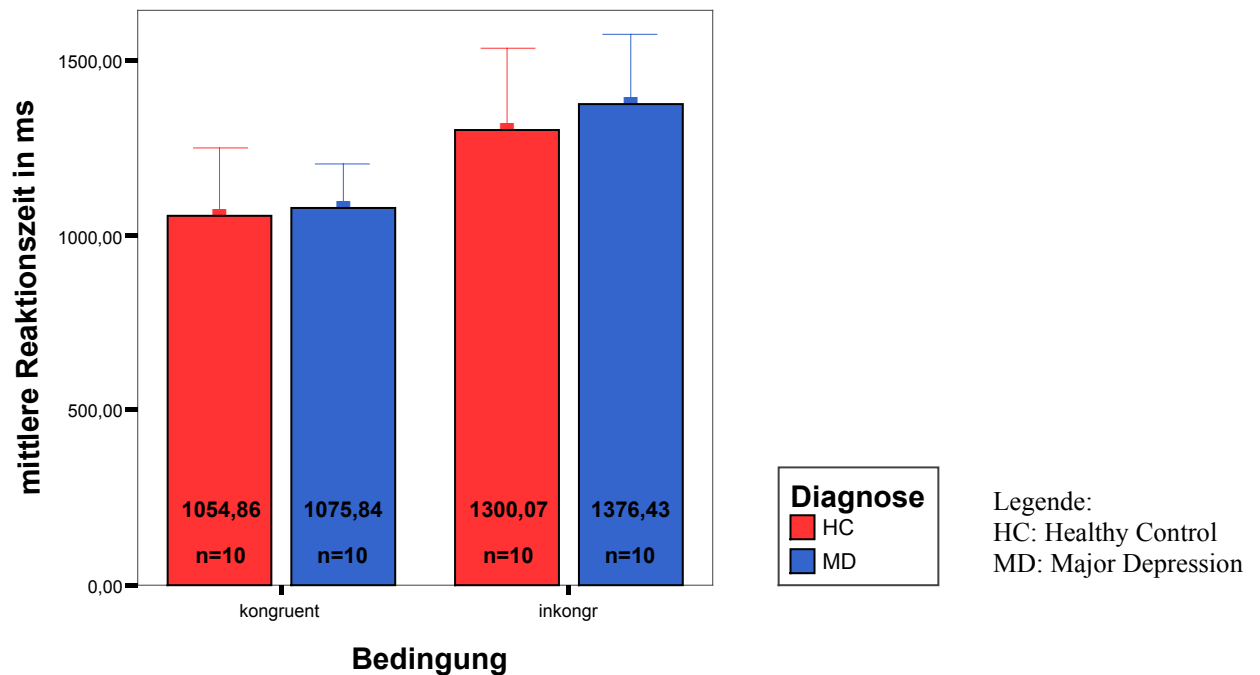


Abbildung 26: mittlere Reaktionszeit für beide Gruppen in den Bedingungen kongruent und inkongruent; die Fehlerbalken zeigen das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwerts

In der Betrachtung der Fehler machen die Patientinnen zwar - deskriptiv betrachtet - mehr Fehler, der Unterschied ist aber statistisch nicht bedeutsam (Mann-Whitney-U = 29,000; Z = -1,628; p = ,110).

Tabelle 32: Fehleranzahl der beiden Gruppen. Deskriptive Statistik für den Interferenzkontrast im fMRT-Hauptexperiment zum Messzeitpunkt 1

	N	M	SD
Gesunde Kontrollen	10	1,20	1,619
Depressive Patientinnen	10	2,60	2,319

### Verlaufsmessung

Auch für die zweite Messung zeigt sich ein bedeutsamer Interferenzeffekt bei den depressiven Patientinnen.

Tabelle 33: Deskriptive Statistik für die Performanzdaten des fMRT-Hauptexperimentes zum zweiten Messzeitpunkt

Depressive Patientinnen, 2. Messung			
Bedingung	N	M	SD
Kongruent	8	1071,7049	149,32424
Inkongruent	8	1261,6143	185,27116
Interferenz*	8	1,1787	,07609

\* Division RT Inkongruent/ kongruent

Tabelle 34: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Performanzdaten des fMRT-Hauptexperimentes zum Messzeitpunkt 1/ getrennt für die Gruppen

Depressive Patienten, 2. Messung		
Bedingungsvergleich	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Kongruent vs. Inkongruent	-2,521	,008

Verglichen mit dem ersten Messzeitpunkt hat sich das Ausmaß des Interferenzeffektes bedeutsam verringert.

Tabelle 35: Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben – Performanzdaten des fMRT-Hauptexperimentes im Messvergleich der depressiven Patientinnen

Depressive Patienten, Interferenz		
Messvergleich	Z	Exakte Signifikanz (2-seitig)
1. Messung vs. 2. Messung	-2,380	,016

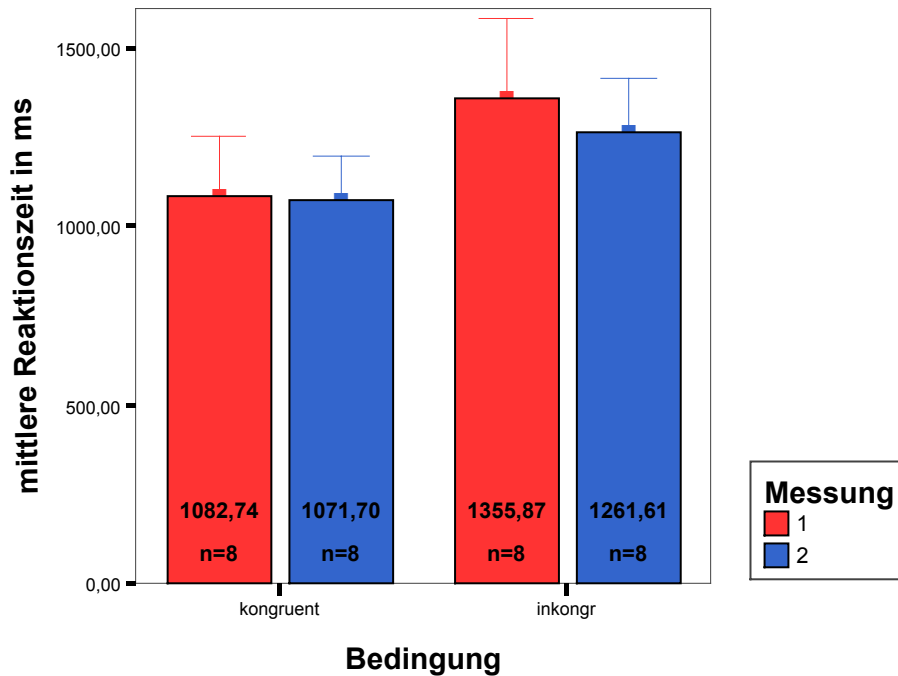


Abbildung 27: mittlere Reaktionszeit der depressiven Patientinnen für die zwei Messzeitpunkte in den Bedingungen kongruent und inkongruent

### 12.2.2 Funktionelle Daten

Die fMRT- Ergebnisse für die depressiven Patienten und die gesunden Kontrollen werden zunächst für die Gruppen getrennt dargestellt. Für den jeweils präsentierten Kontrast wurde in SPM99 ein „one-sample-t-test“ berechnet (vgl. Methodik Kap. 5.4.2 und 8.3.2). Für die Gruppen wird ein Signifikanzniveau von  $p = 0.001$  (unkorrigiert) für das einzelne Voxel und  $p = 0.05$  (unkorrigiert) für das Cluster festgelegt.

Im Vergleich des Interferenzkontrastes zwischen den Gruppen wird das Signifikanzniveau für das einzelne Voxel auf  $p = 0.005$  gesenkt; um das Risiko für falsch-positiv-Ergebnisse zu vermindern, wurden a-priori ROI definiert (vgl. Abschnitt 8.3.2). Die Tabellen mit Angaben der Talairach - Koordinaten der Aktivierungen finden sich, soweit nicht angegeben, im Anhang.

### Haupteffekt der Aufgabe (getrennt für die Gruppen)

Es zeigen sich bei den gesunden Kontrollprobanden in beiden Kontrasten (kongruent gegen Ruhe ebenso wie inkongruent gegen Ruhe) signifikante bilaterale Aktivierungen in erwarteten Arealen: In den primär-sensorischen okzipitalen Arealen (BA 18 und 19), in parietalen (BA 7, 40, 39) wie temporalen (BA 20, 21, 22) Assoziationsarealen, in prämotorischen Arealen (BA 6, 8) und in präfrontalen Arealen (VLPFC und DLPFC) (vgl. Abb. 28 und Abb. 29)

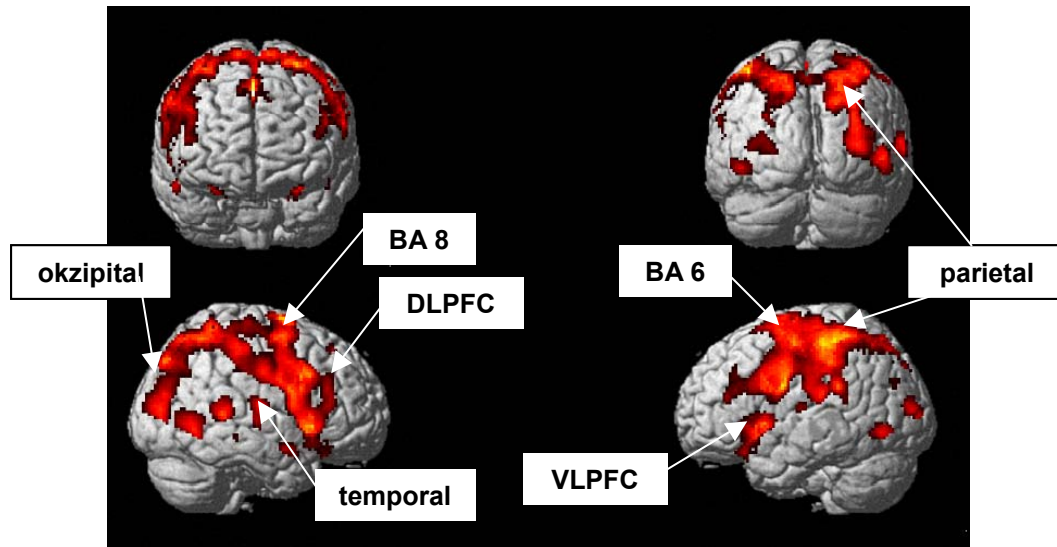


Abbildung 28: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast kongruent vs. Ruhe bei gesunden Kontrollprobanden, unkorrigiert,  $p=0.001$

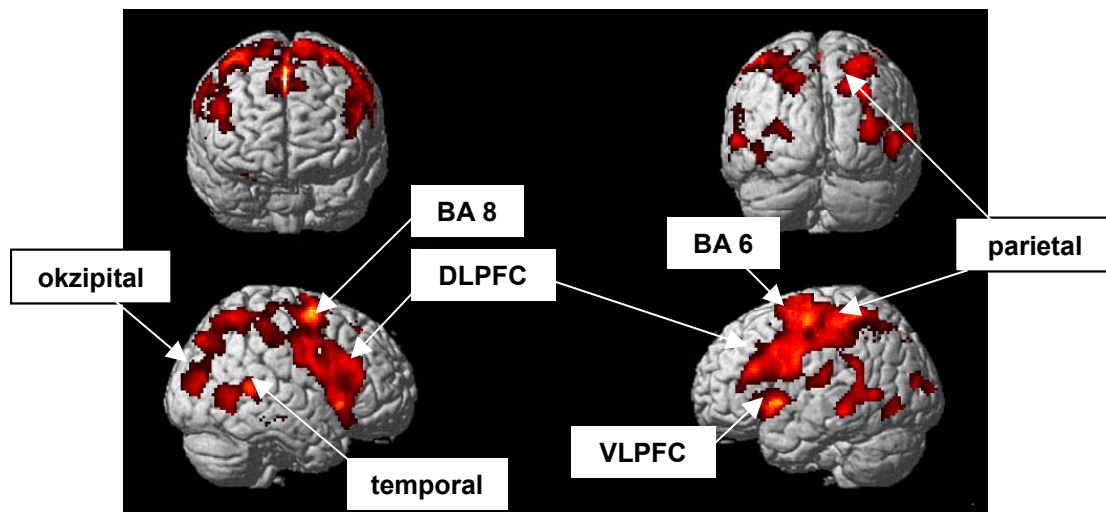


Abbildung 29: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast inkongruent vs. Ruhe bei gesunden Kontrollprobanden, unkorrigiert,  $p=0.001$

Depressive Patienten aktivieren in den Kontrasten ähnliche Areale okzipital, parietal, temporal, motorisch und präfrontal. Bei den Patienten erscheint das Aktivierungsmuster in beiden Kontrasten linksbetont (vgl. Abb. 30 und Abb. 31).

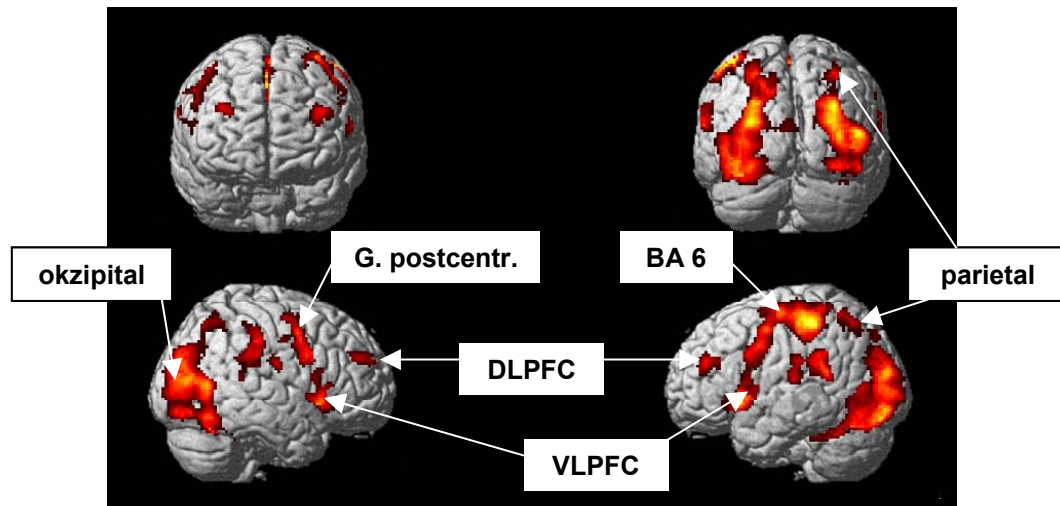


Abbildung 30: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast kongruent vs. Ruhe bei depressiven Patienten, unkorrigiert,  $p=0.001$

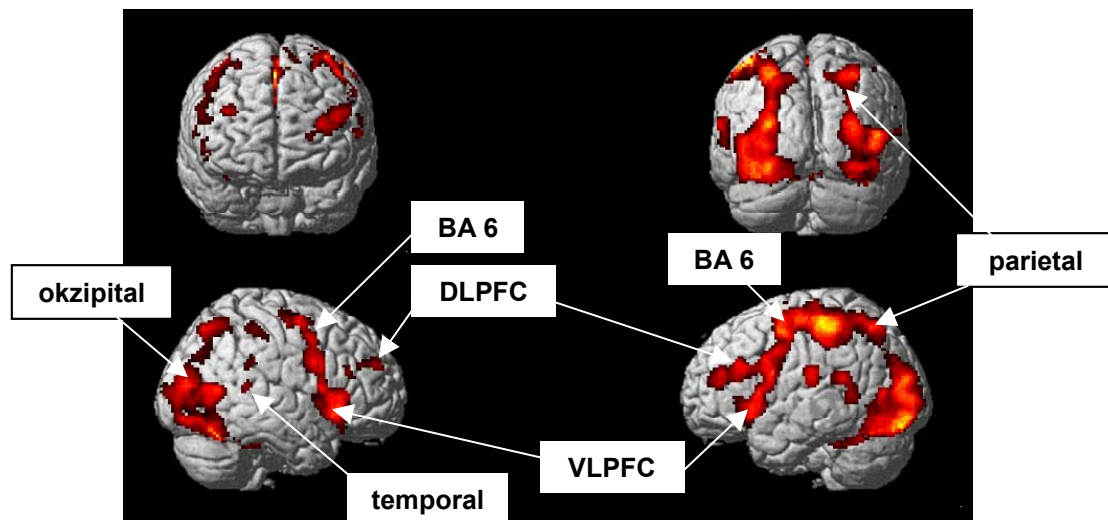


Abbildung 31: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast inkongruent vs. Ruhe bei depressiven Patienten, unkorrigiert,  $p=0.001$

### Interferenzkontrast (getrennt für die Gruppen)

Im Interferenzkontrast der Bedingung inkongruent vs. kongruent zeigt sich bei den gesunden Kontrollprobanden eine bedeutsame Mehraktivierung in der Inkongruentbedingung (gegenüber der Kongruent-Bedingung) vorwiegend im dorsolateralen präfrontalen Kortex, aber auch hypothesenkonform im anterioren Gyrus Cinguli (BA 32) (vgl. Abb. 32 und Tabelle 36).

Tabelle 36: Bedeutsame Aktivierungen im Kontrast inkongruent vs. kongruent für die gesunden Kontrollprobandinnen, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster p(uncor)	cluster equivk
Li	Frontal, GFI, DLPFC	46	8,44	-44	28	13	0,005	221
Re	Limbisch, Cingulum	31	5,81	20	-23	36	0,141	27
Li	Frontal, GFMe	32	7,04	-14	29	30	0,085	38
Li	Frontal, GFM	6	6,94	-36	12	47	0,19	21

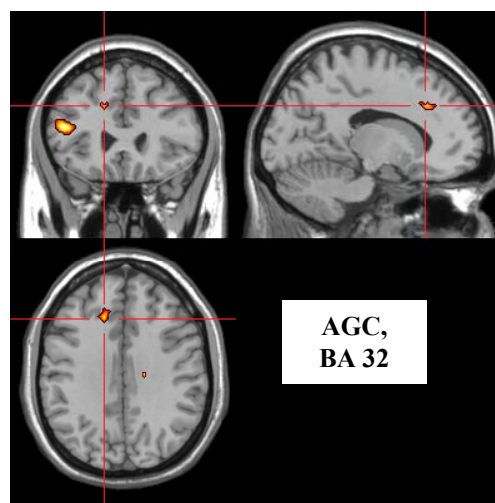
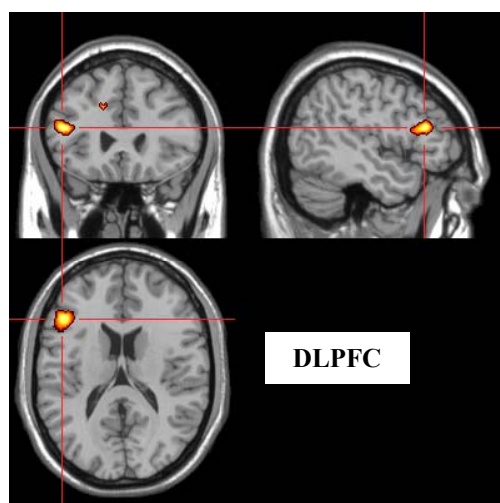
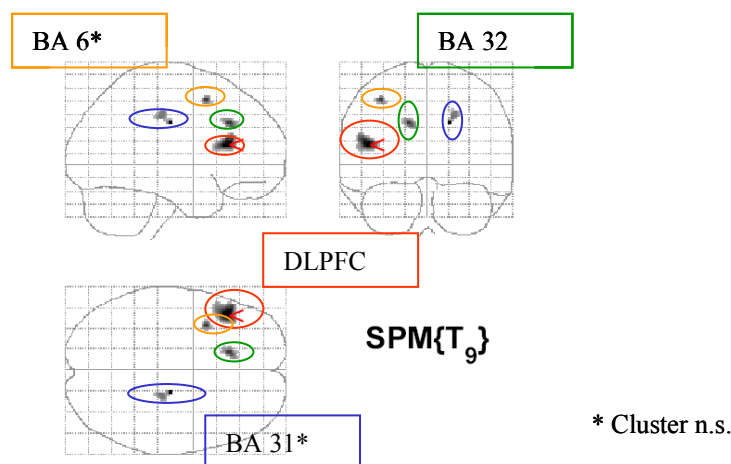


Abbildung 32: Interferenzkontrast, inkongruent vs. kongruent bei gesunden Kontrollen, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau (mit  $p = 0.05$ , unkorrigiert) signifikant;

Die depressiven Patientinnen aktivieren ebenfalls im DLPFC wie im AGC (BA 24 und BA 32). Zusätzlich findet sich bei den Patientinnen eine signifikante Aktivierung der Insula (BA 13) (vgl. Abb. 33 und Tabelle 37).

Tabelle 37: Bedeutsame Aktivierungen im Kontrast inkongruent vs. kongruent bei den depressiven Patientinnen, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster p(uncor)	cluster equivk
Li	Limbisch, AGC	32	9,61	-18	34	13	0,053	67
Re	Insula	13	7,59	40	-8	-8	0,073	56
Li	Frontal, GFI, DLPFC	46	6,42	-53	23	23	0,001	274
Li	Frontal, GFM, DLPFC	9	6,3	-42	25	25		
Li	Frontal, GFI, VLPFC	45	6,23	-51	16	18		

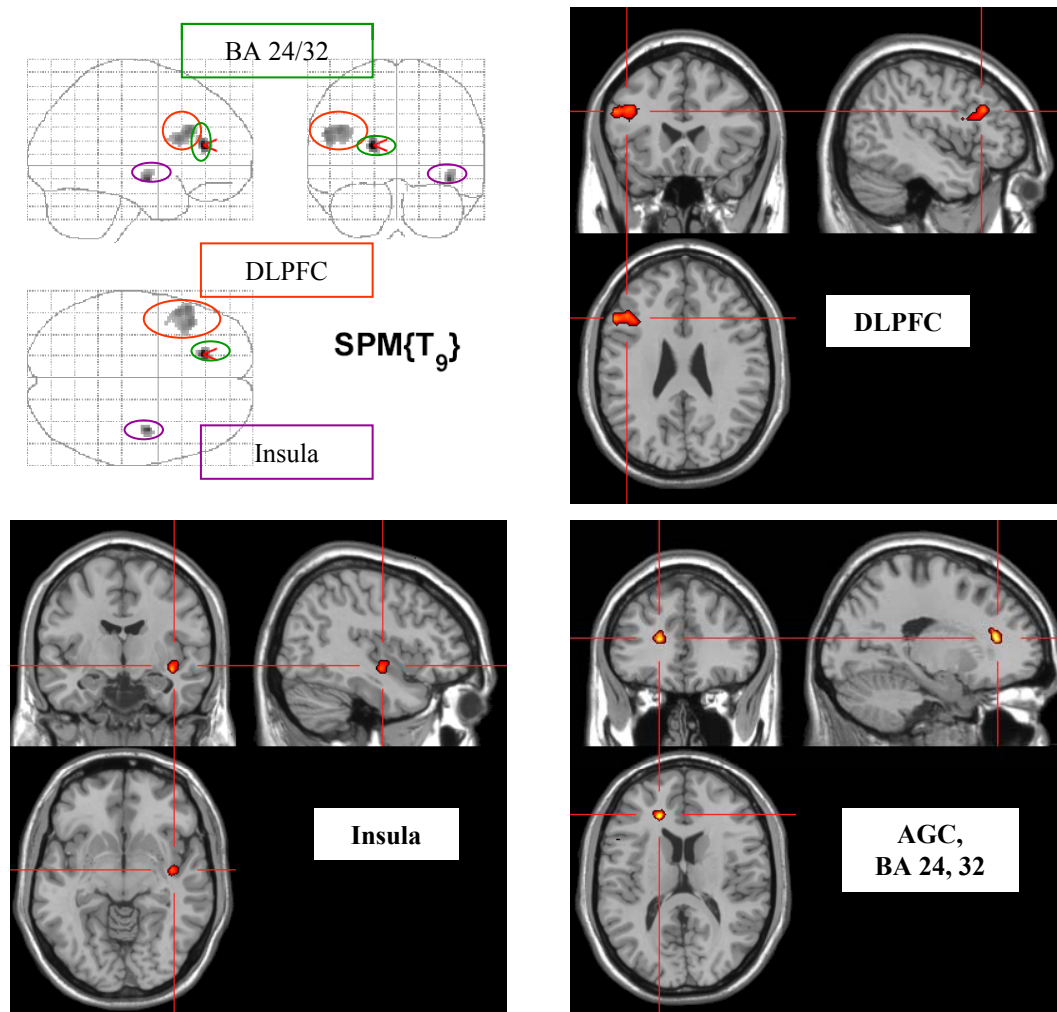


Abbildung 33: Interferenzkontrast, inkongruent vs. kongruent bei depressiven Patienten, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau (mit  $p = 0.05$ , unkorrigiert) signifikant

In der Betrachtung des inversen Kontrastes (Mehraktivierung in der Kongruent-Bedingung im Vergleich zur Inkongruent-Bedingung) zeigen sich keine bedeutsamen Aktivierungen.

### Gruppenvergleich

Im Vergleich der Gruppen finden sich für den Kontrast kongruent gegen Ruhe keine bedeutsamen Aktivierungsunterschiede.

Im Kontrast **Inkongruent gegen Ruhe** zeigt sich für die **gesunden Kontrollprobanden** gegenüber den depressiven Patienten eine bedeutsame Mehraktivierung im Ncl. Caudatus im Grenzbereich zum subgenualen Cingulum (BA 24/ 25) (vgl. Abb. 34). Dass sich das Caudatum nur in diesem Kontrast als bedeutsam erweist, ist erklärbar durch die unterschiedliche Reaktion des Areals in den beiden Gruppen: In der Konfliktbedingung (Inkongruent) ist das Caudatum bei den gesunden Probanden aktiviert, bei den depressiven Patientinnen jedoch deaktiviert. Weder die Aktivierung noch



die Deaktivierung ist jedoch an sich bedeutsam genug, um im Interferenzkontrast evident zu werden.

Tabelle 38: Bedeutsame Aktivierungen im Gruppenvergleich gesunde Kontrollen vs. depressive Patientinnen. Kontrast inkongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Li	Caput Caudatum		5,28	-11,88	17,82	1,98	115	0,08
Li	Limbisch, AGC	25	4,72	-1,85	8,12	-2,02		
Re	Limbisch, AGC	25	4,41	1,93	6,96	-1,58	13	0,56

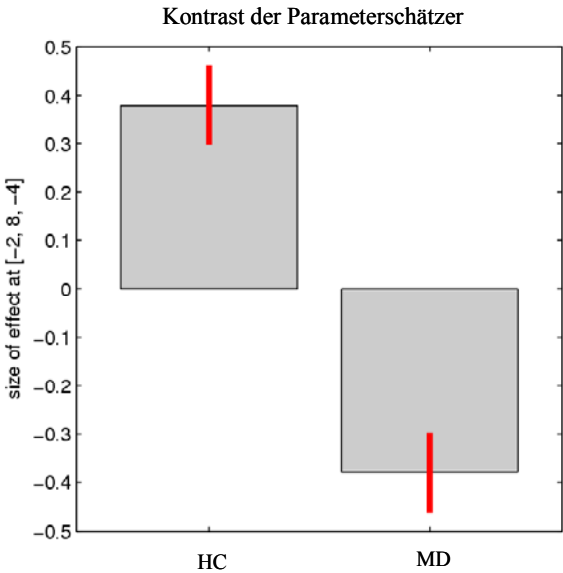
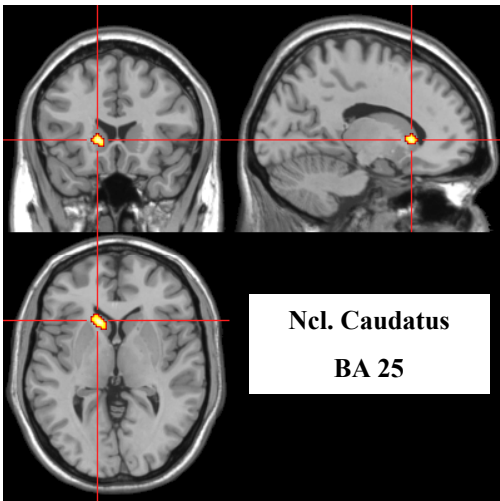
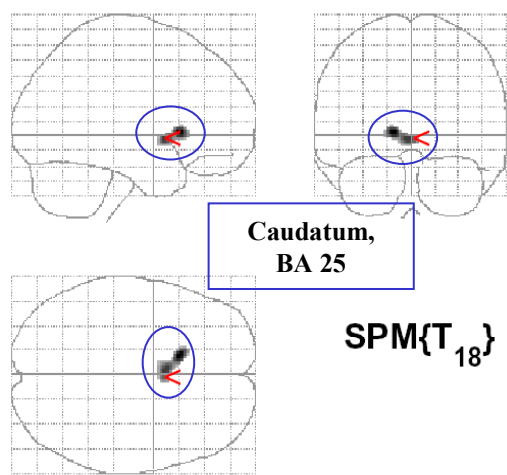


Abbildung 34: Gruppenvergleich, Gesunde vs. Depressive, Kontrast inkongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; Cluster sign.,  $p = 0.05$ , unkorrigiert

In der Betrachtung der beiden **Interferenzkontraste gegeneinander** zeigen sich nur **Mehraktivierungen der depressiven Patientinnen**. Die Aktivierung im AGC, die für die Patientinnen im Interferenzkontrast deutlich war, ist auch im Vergleich der beiden Interferenzkontraste überschwellig. Depressive Patientinnen aktivieren im vorderen Bereich des AGC (BA 24/ 32) signifikant deutlicher als die gesunden Kontrollprobandinnen. Hier zeigt sich, dass die gesunden Kontrollen, wie erwartet, eher deaktivieren, die depressiven Patientinnen eher aktivieren. Eine weitere Mehraktivierung findet sich rostrolateral präfrontal (BA 11) (vgl. Tabelle 39 und Abbildung 35). Diese Aktivierungsunterschiede sind jedoch nur als tendenziell zu bewerten, da das Signifikanzniveau abgesenkt ist und hypothesengeleitete ROI betrachtet wurden.

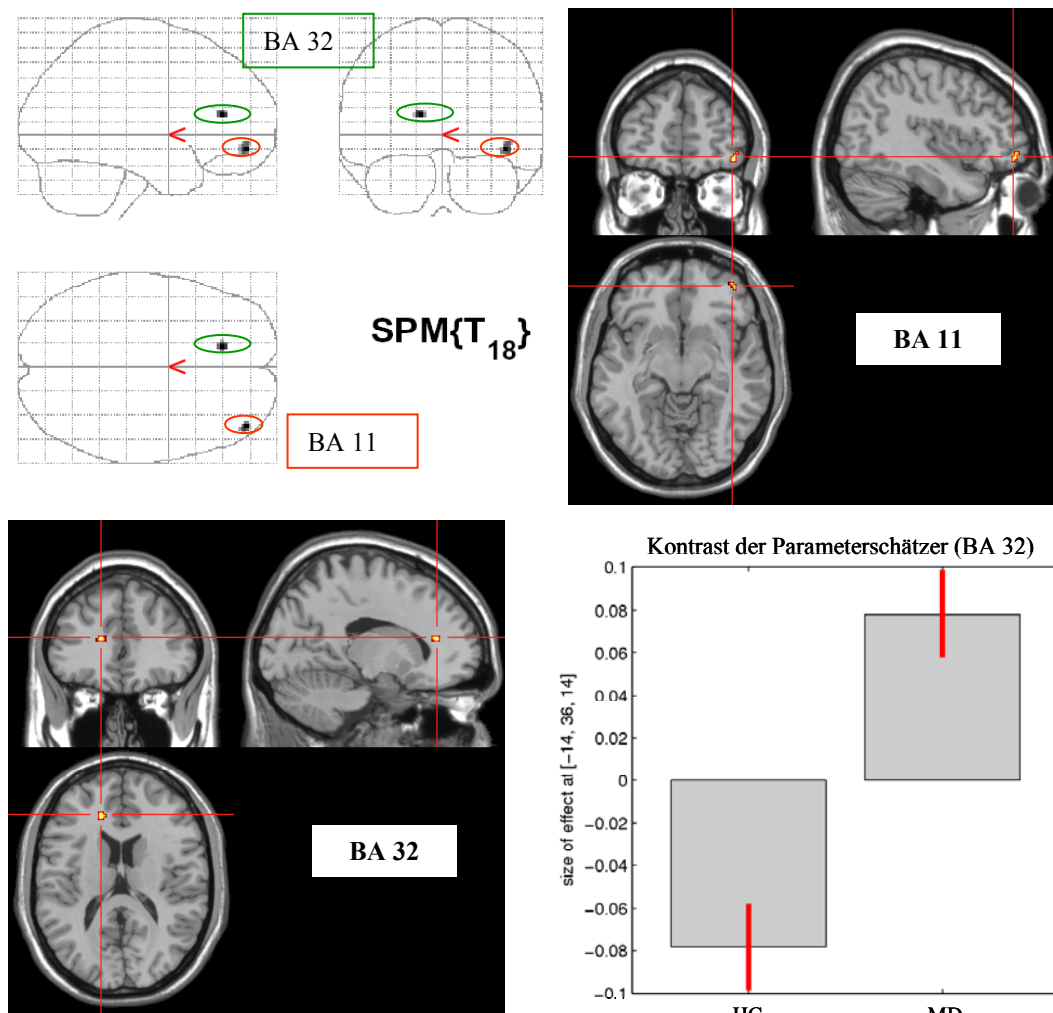


Abbildung 35: Gruppenvergleich: Depressive vs. Gesunde, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert, mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße > 10 Voxel, n.s.

Tabelle 39: Bedeutsame Aktivierungen im Gruppenvergleich depressive Patientinnen vs. gesunde Kontrollen Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Li	Limbisch, AGC	32	3,85	-13,86	35,52	11,12	14	0,639
Re	Frontal, GFM	11	3,81	41,58	49,96	-10,91	16	0,613

Im Vergleich der Aktivierungsmaxima der AGC- Aktivierung der gesunden Kontrollprobandinnen und der depressiven Patientinnen wird deutlich, dass das Aktivierungsmaximum der Gesunden eher dorsal und damit in dem mit kognitiven Aufmerksamkeitsaufgaben assoziierten Teil des AGC liegt, während die stärkste Aktivierung bei den depressiven Patientinnen nach ventral-rostral in den affektiven Unterpart des AGC verschoben ist. Hier wird auch in der Dreifachinteraktion der Aktivierungsunterschied deutlich: Die depressiven Patientinnen aktivieren im affektiven Part des AGC im Interferenzkontrast deutlicher als die gesunden Probandinnen (vgl. Abb. 36-38).



Abbildung 36: AGC- Aktivierung im Interferenzkontrast für die gesunden Kontrollprobandinnen

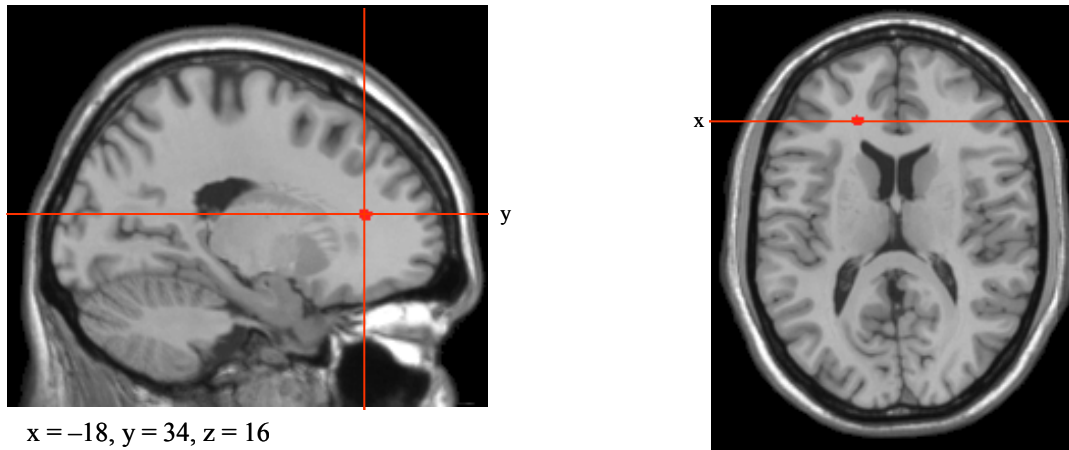


Abbildung 37: AGC- Aktivierung im Interferenzkontrast für die depressiven Patientinnen

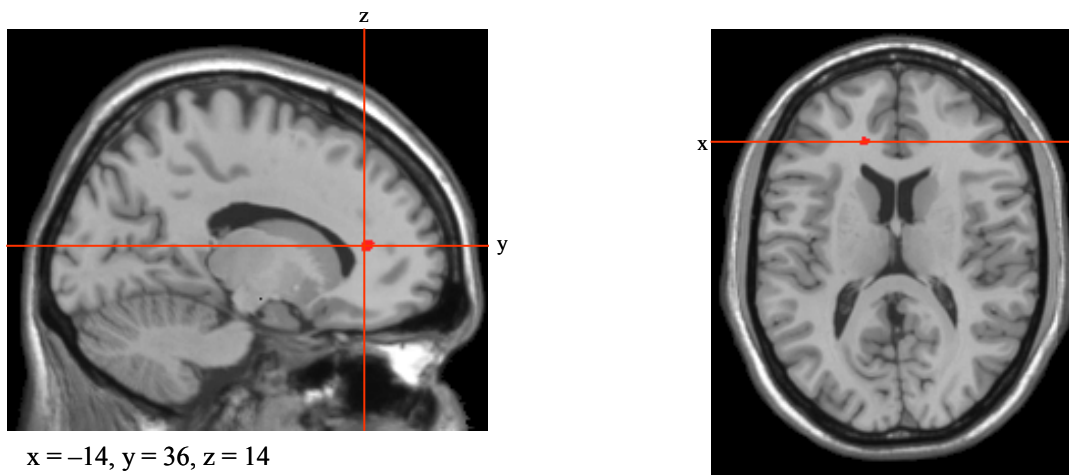


Abbildung 38: AGC- Mehraktivierung der depressiven Patientinnen im Interferenzkontrast gegenüber den gesunden Kontrollprobandinnen

## Verlaufmessung der depressiven Patientinnen

### Haupeffekt der Aufgabe

In der Verlaufsmessung der depressiven Patientinnen ( $N = 8$ ) zeigen sich in den beiden Aufgabenbedingungen kontrastiert zu Ruhe wie in der Erstmessung bilaterale Aktivierungen in den primär-sensorischen okzipitalen Arealen (BA 18 und 19), in parietalen (BA 7, 39) Assoziationsarealen, in prämotorischen Arealen (BA 6, 8) und in präfrontalen Arealen (VLPFC und DLPFC) (vgl. Abb. 39 und Abb. 40).

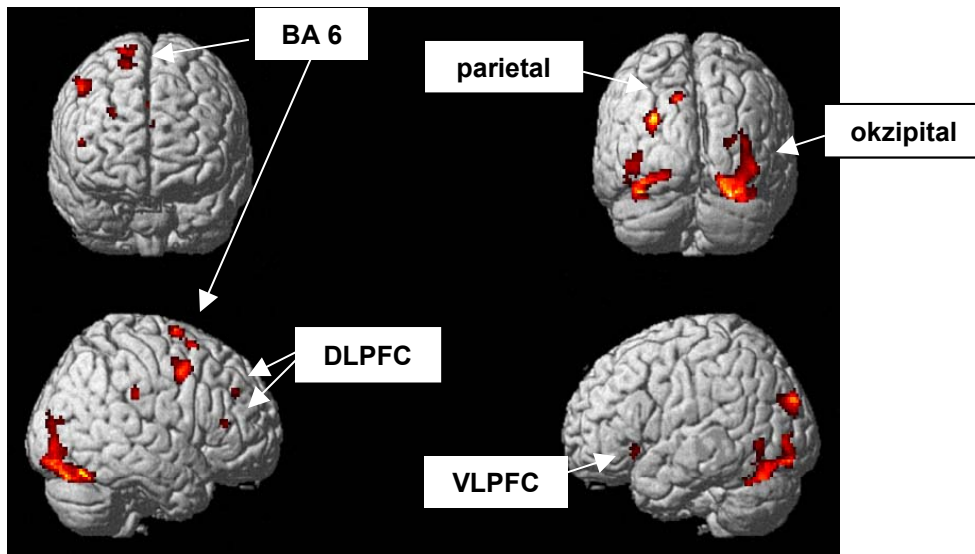


Abbildung 39: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast kongruent vs. Ruhe bei depressiven Patientinnen in der Verlaufsmessung, unkorrigiert,  $p=0.001$

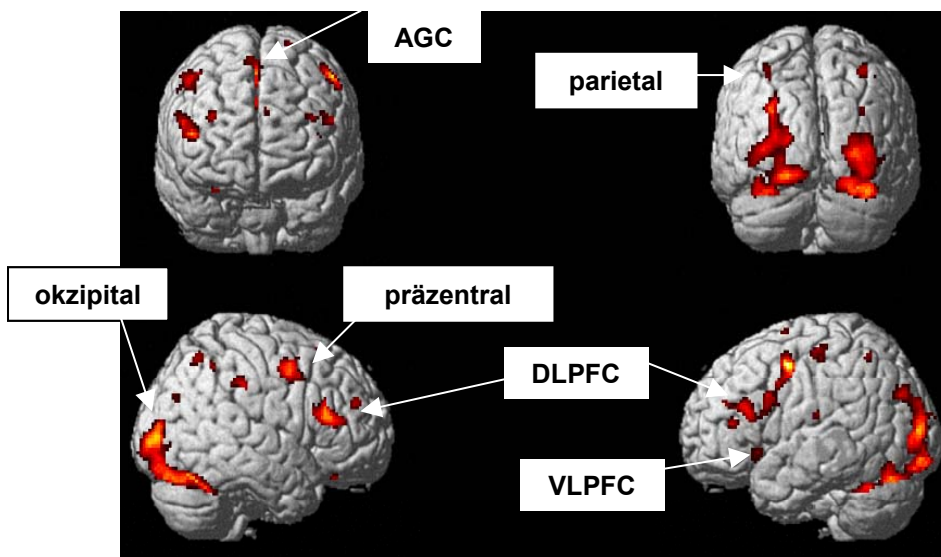


Abbildung 40: Haupteffekt der Aufgabe, Kontrast inkongruent vs. Ruhe bei depressiven Patientinnen in der Verlaufsmessung, unkorrigiert,  $p=0.001$

### Interferenzkontrast

Im Kontrast der Bedingungen inkongruent vs. kongruent zeigen die Patienten auch in der zweiten Messung eine Aktivierung im linken DLPFC, analog der Erstmessung. Zusätzlich wird eine Aktivierung in den prämotorischen Arealen (BA 6) knapp bedeutsam, sowie eine Aktivierung im parietalen Präcuneus.

Tabelle 40: Bedeutsame Aktivierungen im Kontrast inkongruent vs. kongruent für die depressiven Patientinnen in der Verlaufsmessung, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.05$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Li	Frontal, GFM, DLPFC	46	8,3	-47,52	32,10	20,50	128	0,002
Li	Insula	13	7,35	-39,60	10,61	17,89		
Li	Frontal, GFM, DLPFC	46	6,59	-43,56	18,36	17,50		
Li	Frontal, GFS	6	8,09	-13,86	15,86	45,26	32	0,081
Li	Frontal, GFM	6	6,03	-15,84	8,11	45,65		
Li	Parietal, Präcuneus	7	7,37	-25,74	-50,11	46,72	62	0,020
Li	Parietal, LPI	7	6,64	-35,64	-48,54	39,28		
Li	Frontal, Gyrus präzentralis	6	7,34	-37,62	-5,82	38,98	25	0,118
Li	Frontal, GFM	6	6,39	-27,72	-1,85	40,62		

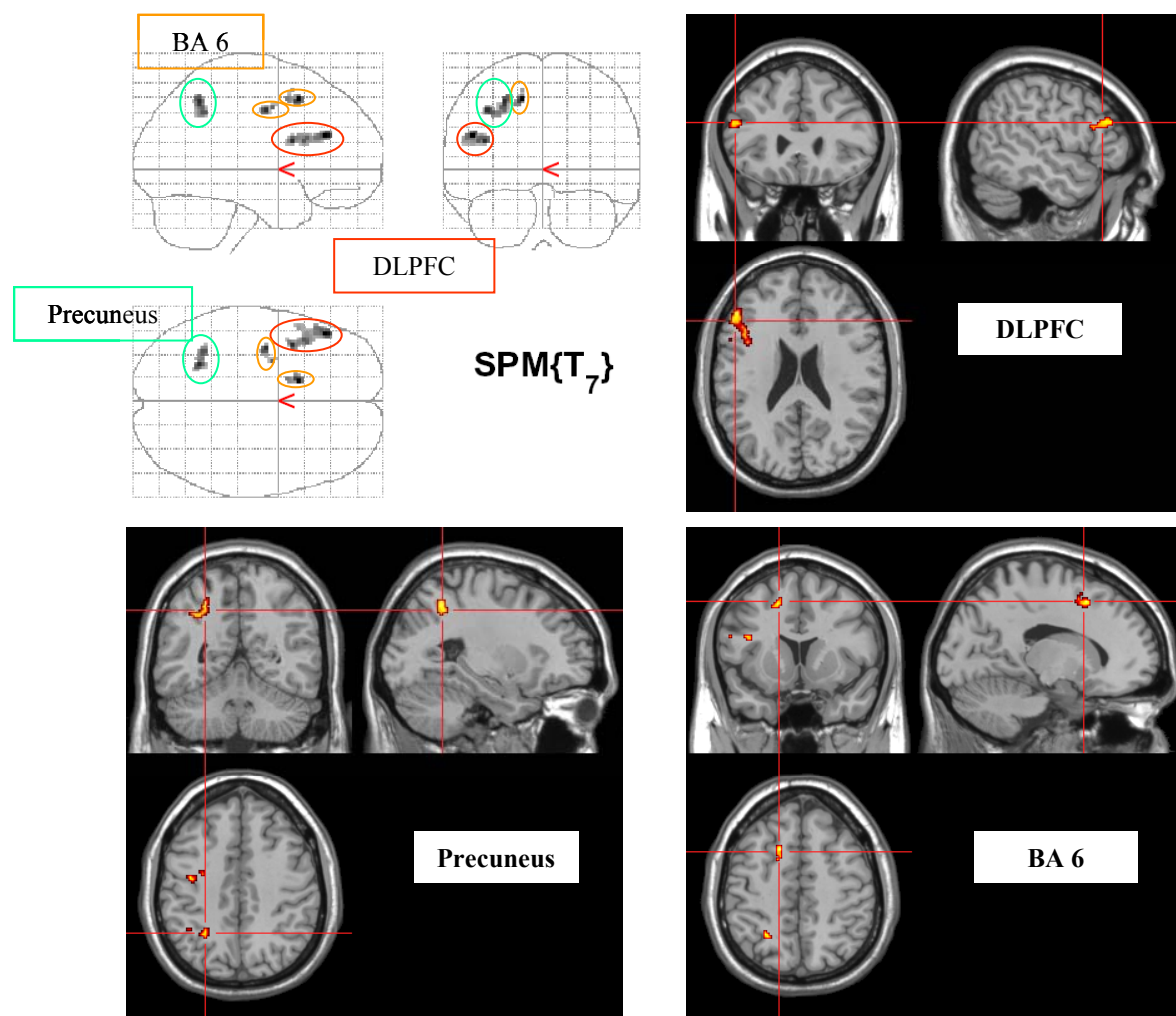


Abbildung 41: Interferenzkontrast, inkongruent vs. kongruent bei depressiven Patienten in der Verlaufsmessung, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau (mit  $p = 0.05$ , unkorrigiert) signifikant

Der inverse Kontrast zeigt keine bedeutsamen Aktivierungen.



Messvergleich der depressiven Patienten

Im Vergleich der beiden Messzeitpunkte zeigt sich im **Kontrast kongruent vs. Ruhe** eine tendenziell bedeutsame Mehraktivierung rechts dorsolateral präfrontal (BA 46) und in einem präzentralen Areal ebenfalls rechtshemisphärisch (BA 6) bei **den Patienten in der zweiten Messung** im Vergleich zur ersten.

Tabelle 41: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich 2. Messung vs. 1. Messung für die depressiven Patientinnen. Kontrast kongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert, tend. sign.

	Region	BA	voxel	x	y	z	cluster	cluster
			T				equivk	p(unc)
Re	Frontal, Gyrus präzentralis	6	10,28	31,68	-5,94	33,66	40	0,064
Re	Frontal, GFS, DLPFC	46	6,85	24,08	45,11	36,53	33	0,089
Re	Frontal, GFS, DLPFC		5,98	15,38	47,48	31,33		

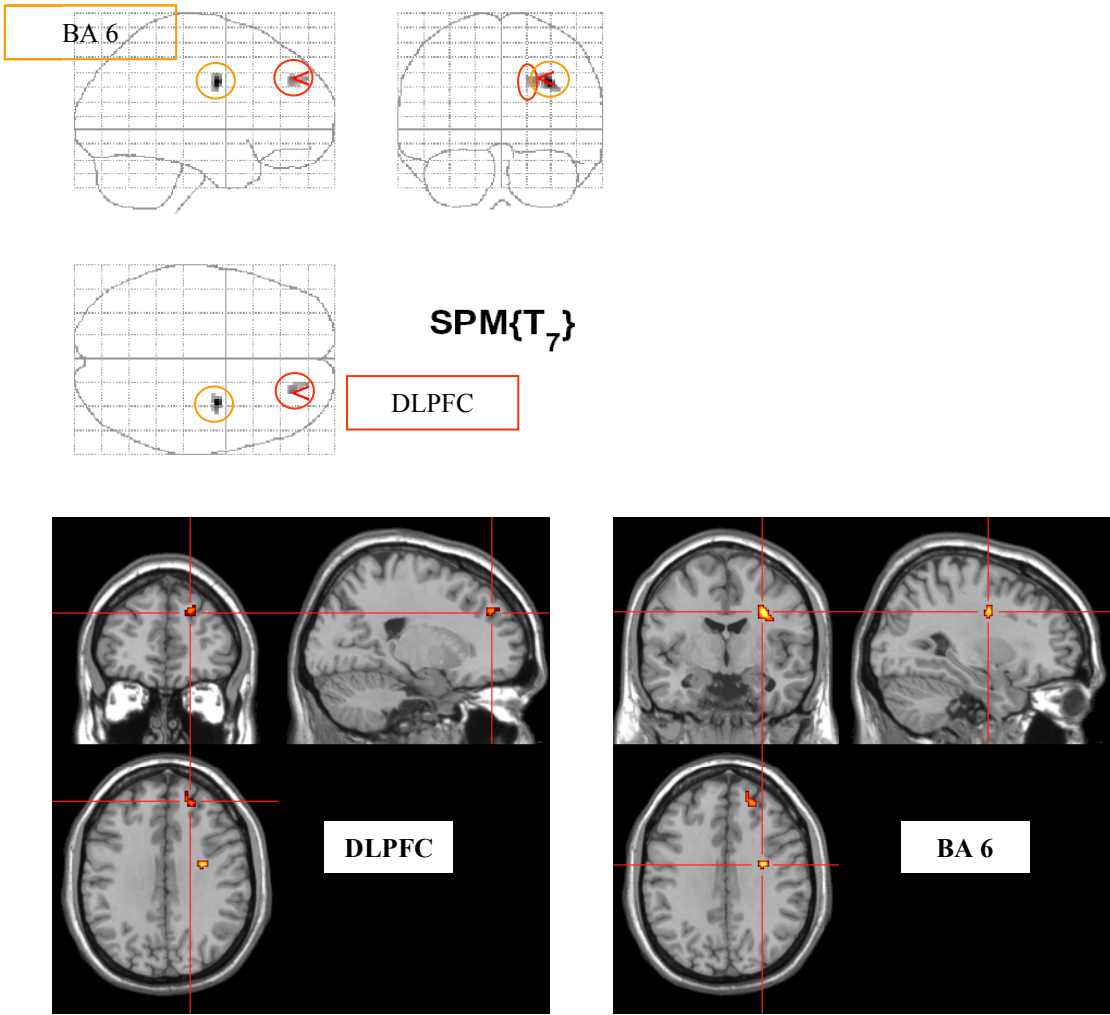


Abbildung 42: Messvergleich bei depressiven Patienten, 2. vs. 1. Messung, kongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau tendenziell signifikant

Im **Kontrast inkongruent gegen Ruhe** zeigt sich ebenfalls **nur eine Mehraktivierung der Patienten in der zweiten Messung** gegenüber der ersten: Diese befindet sich im posterioren Cingulum links (BA 30/31). Aus den Parameterschätzern wird deutlich, dass dieses Areal in der ersten Messung eher deaktiviert war, in der Verlaufsmessung dagegen aktiviert (vgl. Abbildung 41, Tabelle 42).

Tabelle 42: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich 2. Messung vs. 1. Messung für die depressiven Patientinnen. Kontrast kongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.005$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Li	Limisch, Posteriores Cingulum	30	11,77	-15,84	-47,70	17,13	143	0,002
Re	Caudatum		10,72	29,70	-32,30	14,51	22	n.s.
Re	Okzipital, Gyrus fusiformis	19	8,79	23,76	-76,24	-9,64	30	n.s.
Li	Caput Caudatum		7,32	-5,94	13,31	-5,71	21	n.s.

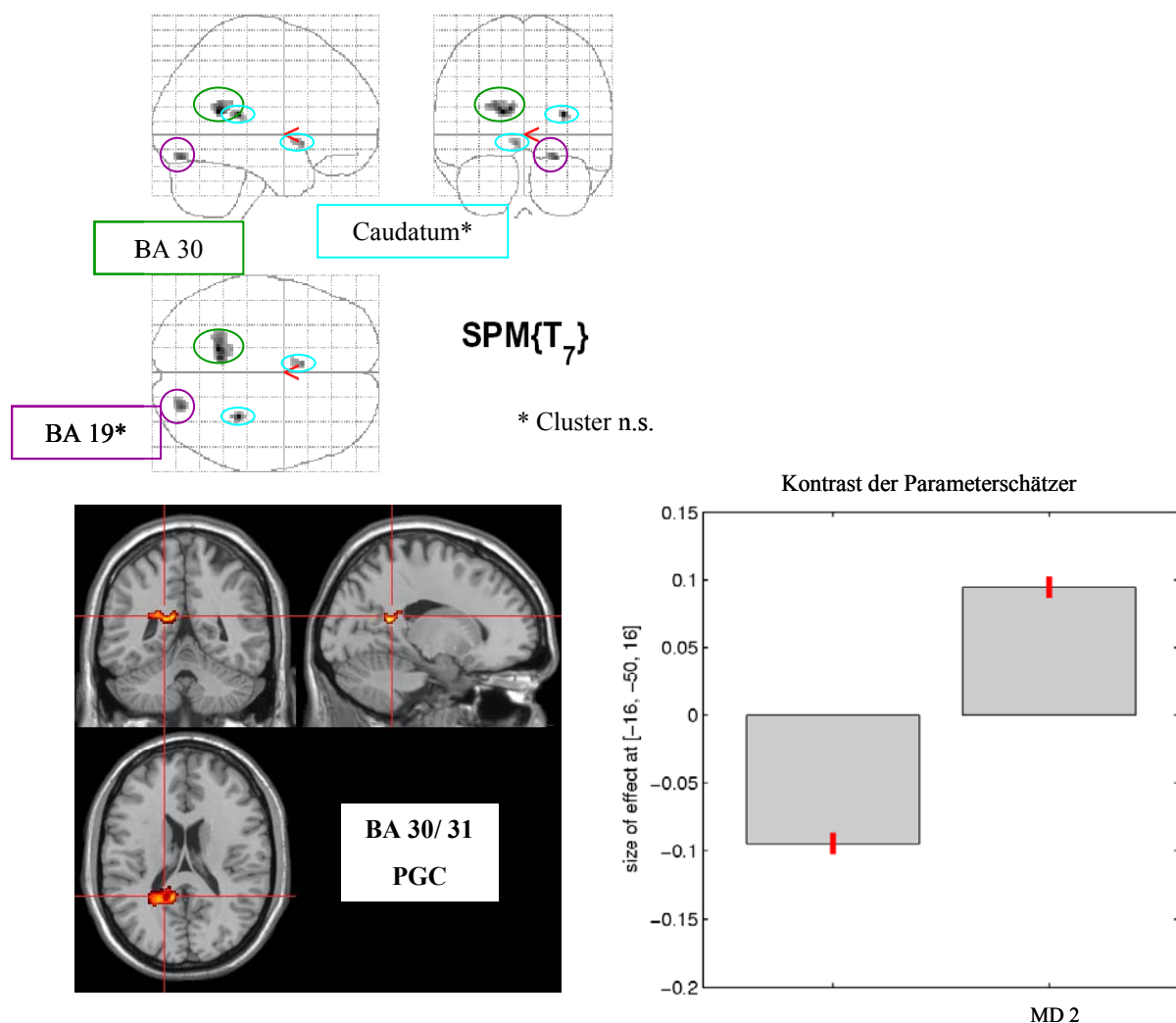


Abbildung 43: Messvergleich bei depressiven Patienten, 2. vs. 1. Messung, inkongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau ( $p = 0,05$ , unkorrigiert) signifikant



Im **Messvergleich des Interferenzkontrastes** (inkongruent vs kongruent) mit ROI und gesenktem Signifikanzniveau werden für den Vergleich der ersten Messung gegen die zweite keine Aktivierungen sichtbar, wieder sind **Mehraktivierungen in der zweiten Messung** gegenüber der ersten deutlich. Diese finden sich präfrontal rechts im DLPFC und im RLPFC (BA 10), im Cingulum, sowohl im AGC (BA 24) als auch im posterioren Cingulum (BA 23 und 30) und präzentral links (BA 6).

Tabelle 43: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich, 2. vs. 1. Messung, depressive Patientinnen, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

	Region	BA	voxel	x	y	z	cluster	cluster
			T				equivk	p(unc)
Li	Limbisch, Posteriores Cingulum	23	7,73	-13,86	-25,84	27,09	36	0,231
Re	Limbisch, AGC	24	6,96	7,92	18,45	19,34	22	0,348
Li	Frontal, GFMe	6	6,6	-9,90	-3,42	48,07	50	0,161
Re	Frontal, GFM, DLPFC		5,59	47,52	33,67	13,05	32	0,258
Li	Limbisch, Cingulum	31	5,3	-3,96	-38,76	40,63	58	0,133
Li	Limbisch, Cingulum	31	4,96	-11,88	-40,70	40,72		
Re	Frontal, GFS	10	4,95	23,76	50,56	1,15	21	0,359

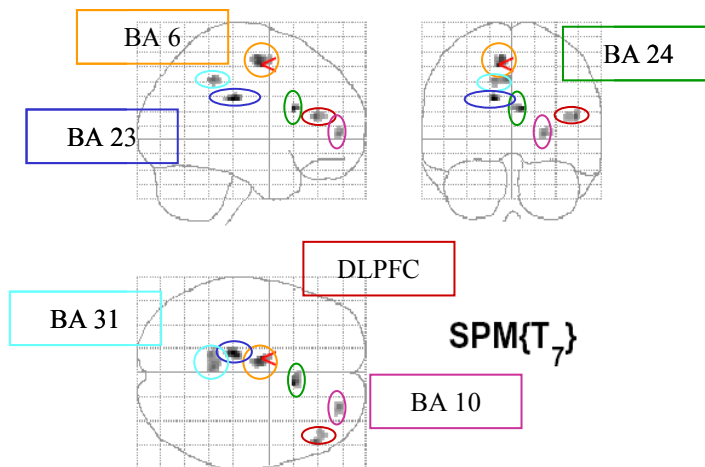


Abbildung 44: Messvergleich, 2. vs. 1. Messung, depressive Patientinnen, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert, mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

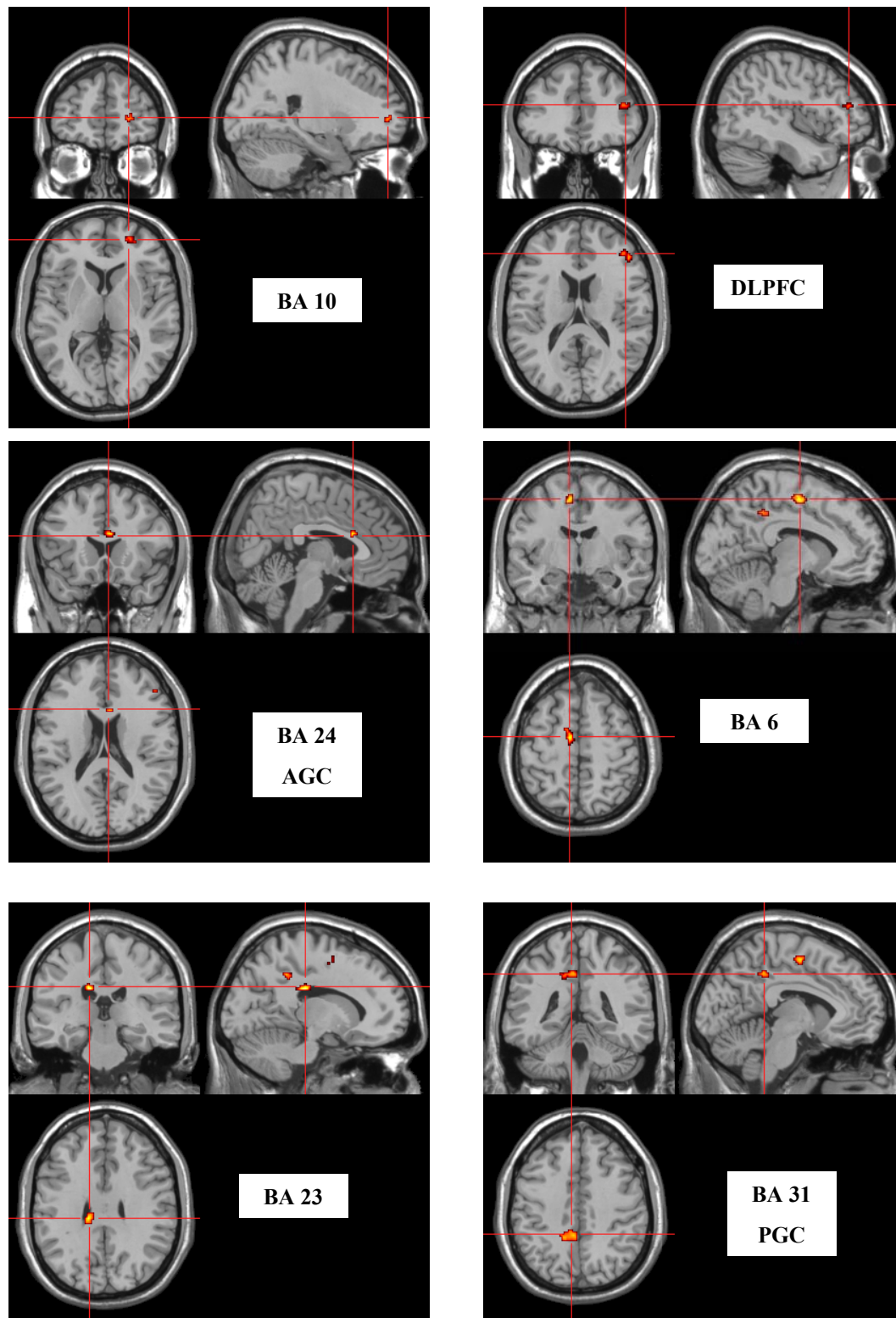


Abbildung 45: Messvergleich, 2. vs. 1. Messung, . Depressive Patientinnen, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert, mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

**Gruppenvergleich gesunde Kontrollen (1. Messung) und depressive Patienten (2. Messung)**

Mehraktivierungen in den Basalganglien finden sich im Vergleich der gesunden Probandinnen mit den depressiven Patientinnen für die zweite Messung, sowohl im Kontrast kongruent vs. Ruhe als auch im Kontrast inkongruent vs. Ruhe.

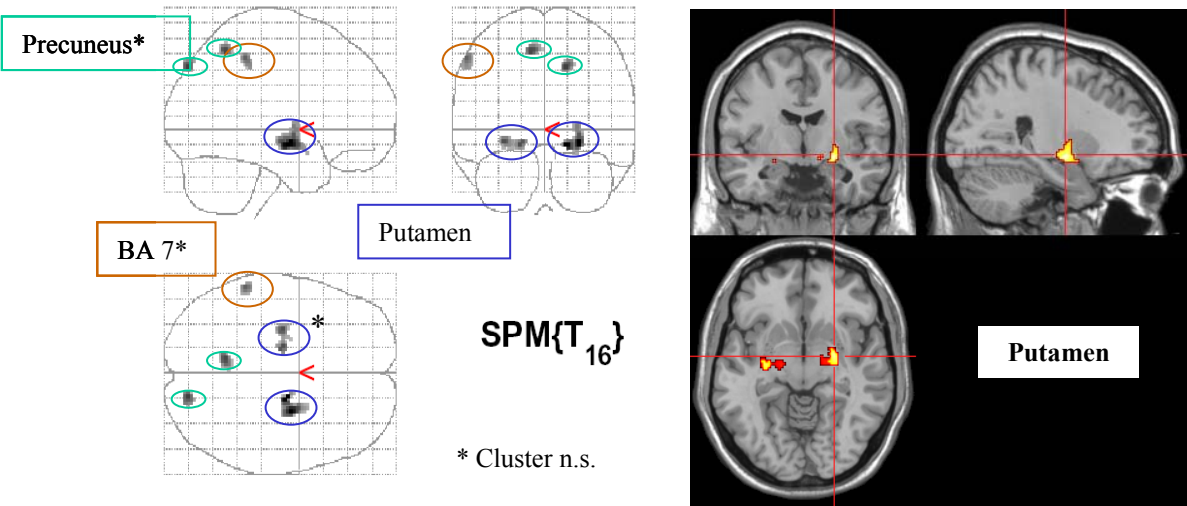


Abbildung 46: Messvergleich gesunde (1. Messung) vs. depressive Patienten, (2.Messung), kongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau ( $p = 0,005$ , unkorrigiert) signifikant

Tabelle 44: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich, 1. Messung gesunde Kontrollen vs. 2. Messung depressive Patientinnen, Kontrast kongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.005$

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Re	Amygdala		5,18	25,74	-6,15	-6,42	136	0,032
Re	Limbisch, Gyrus parahippocampalis	37	5,18	15,84	-8,17	-8,00		
Re	Nucleus Lentiformis, Putamen		4,17	23,76	-3,78	2,03		
Re	Parietal, Präcuneus	19	4,64	15,84	-77,51	42,57	38	n.s.
Li	Parietal, Präcuneus	19	4,58	-9,90	-49,92	50,40	46	n.s.
Li	Limbisch, Gyrus parahippocampalis	37	4,5	-17,82	-12,05	-7,81	66	n.s.
Li	Nucleus Lentiformis, Putamen		4,5	-29,70	-11,96	-6,13		
Li	Parietal, LPI	7	4,38	-57,42	-36,54	46,04	39	n.s.

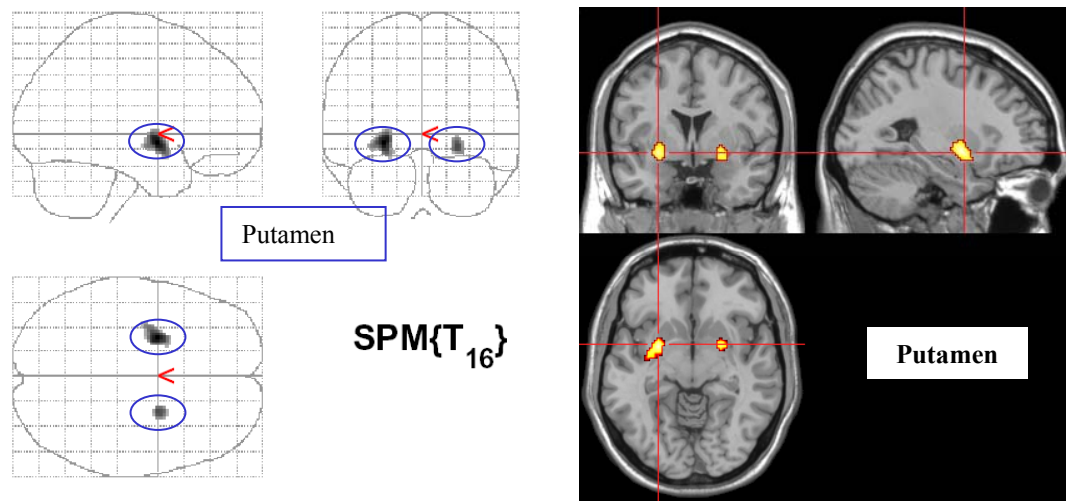


Abbildung 47: Messvergleich gesunde (1. Messung) vs. depressive Patienten, (2. Messung), inkongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ ; auf Clusterniveau ( $p = 0,005$ , unkorrigiert) signifikant

Tabelle 45: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich, 1. Messung gesunde Kontrollen vs. 2. Messung depressive Patientinnen, Kontrast inkongruent vs. Ruhe, unkorrigiert,  $p=0.001$ , Cluster korrigiert,  $p = 0.005$

	Region	BA	voxel	x	y	z	cluster	cluster
			T				equivk	p(unc)
Li	Nucleus Lentiformis, Putamen		5,22	-25,74	-0,25	-5,03	178	0,020
Re	Nucleus Lentiformis, Putamen		4,55	23,76	-0,34	-6,71	61	0,147

Der Vergleich des **Interferenzkontrastes** für beide Gruppen zeigt **Mehraktivierungen der depressiven Patienten** gegenüber den gesunden Kontrollen in bilateral parietalen Arealen (BA 7, 39), in präzentralen Arealen bilateral (BA 8) und im AGC (BA 24) (vgl. Abb. 48).

Tabelle 46: Bedeutsame Aktivierungen im Messvergleich, 2. Messung, depressive Patientinnen vs. 1. Messung gesunde Kontrollen, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

	Region	BA	voxel T	x	y	z	cluster equivk	cluster p(unc)
Re	Parietal, LPS	7	5,81	13,86	-59,52	52,72	114	0,126
Re	Parietal, LPS	7	3,46	15,84	-53,34	59,78	205	
Li	Parietal, LPS	7	4,72	-11,88	-65,24	54,85	92	0,166
Re	Limisch, AGC	24	4,35	1,98	20,39	19,25	24	0,48
Li	Frontal, GFS	8	3,74	-5,94	43,08	45,74	30	0,427
Li	Parietal, LPI	39	3,49	-59,40	-29,44	32,79	27	0,452
Re	Frontal, GFS	8	3,48	7,92	37,45	49,71	27	0,452

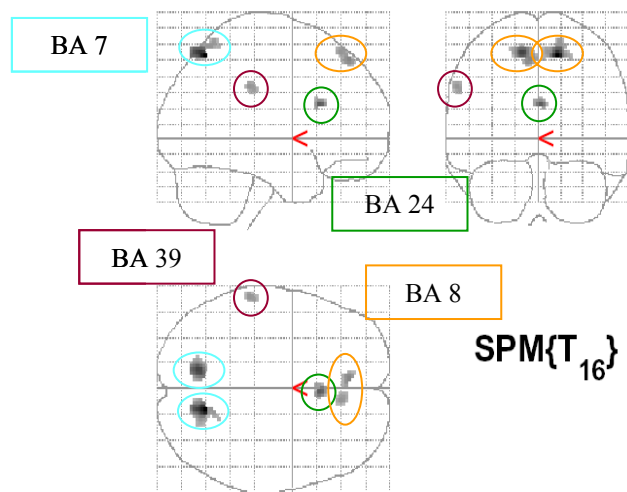


Abbildung 48: Gruppenvergleich, Depressive (2. Messung) vs. Gesunde, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert, mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

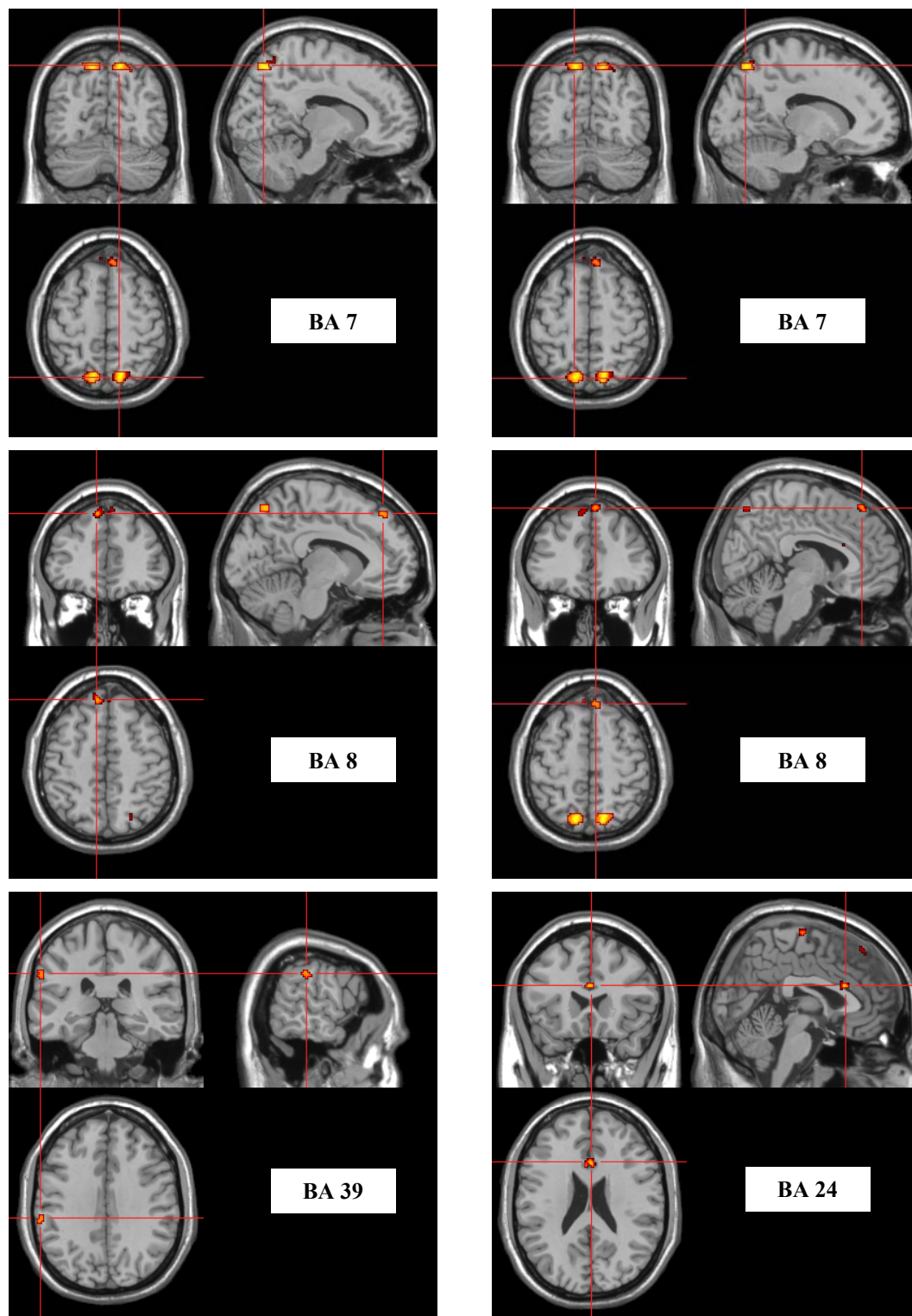


Abbildung 49: Gruppenvergleich, Depressive (2. Messung) vs. Gesunde, Kontrast inkongruent vs. kongruent, unkorrigiert, mit ROI,  $p=0.005$ , Clustergröße  $> 10$  Voxel, n.s.

## 12.3 Diskussion des fMRT-Hauptexperimentes

### 12.3.1 Performanzdaten

Ziel dieses fMRT- Experimentes war es, die in PET-Ruheaktivitätsuntersuchungen auffällige frontocinguläre Interaktion bei depressiven Patientinnen im Verlauf zu untersuchen. Zur Aktivierung der frontocingulären Schleife wurde der Stroop-Test eingesetzt, ein Verfahren, für das Leistungsminderungen bei depressiven Patienten bekannt sind und für das es eine gute Datengrundlage in der Bildgebungsliteratur bzgl. der Aktivierung der frontocingulären Interaktion gibt. Die Patientinnen wurden in akut depressivem Zustand unmediziert und nach sechs Wochen antidepressiver Behandlung mit einem SSRI oder NARI gemessen.

Die Reaktionszeitdaten im Scanner zeigen –für beide Gruppen getrennt betrachtet – den erwarteten Interferenzeffekt, die Reaktionszeiten sind in der Inkongruenz-Bedingung länger als in der Kongruenzbedingung. Es ergibt sich jedoch kein erhöhter Interferenzeffekt der depressiven Patientinnen, auch sind die Patientinnen gegenüber den parallelisierten Kontrollprobandinnen nicht verlangsamt – die Reaktionszeiten sind im Mittel nahezu gleich.

Dieses Ergebnis steht in deutlichem Kontrast zu dem Ergebnis aus den Reaktionszeitexperimenten (vgl. Abschnitt 10), wo sich die Patientengruppe einerseits insgesamt als deutlich verlangsamt erwies, andererseits sich eine spezifische Einschränkung für die Interferenzbedingung nachweisen ließ.

Eine Erklärung könnte in einer hinsichtlich des Leistungsprofils homogenen Stichprobe depressiver Patienten liegen. Tatsächlich liegen die Reaktionszeiten der Untergruppe der Patienten, die auch im Scanner untersucht wurden, deutlich unter dem Mittel der Gesamtstichprobe des Reaktionszeitexperimentes. Zur Verdeutlichung vgl. Tabelle 47.

Tabelle 47: mittlere Reaktionszeiten im Reaktionszeitexperiment für den Stroop- Test; Vergleich der depressiven Gesamtstichprobe und der Untergruppe der mit fMRT untersuchten Patienten

	Depressive Patienten (Gesamtstichprobe)			Depressive Patienten (fMRT-Stichprobe)		
	N	M	SD	N	M	SD
<b>Neutral</b>	19	1165,1668	454,23940	10	1044,5027	133,95999
<b>Kongruent</b>	19	1198,1705	454,52194	10	1064,9629	169,82213
<b>Inkongruent 1</b>	19	1615,9642	762,31578	10	1387,2560	219,10362
<b>Inkongruent 2</b>	19	1527,7686	774,21848	10	1326,0665	283,59573

Die Reaktionszeiten der Untergruppe der depressiven Patienten sind damit im Reaktionszeitexperiment und im Scanner-Experiment vergleichbar. Das eröffnet die Diskussion um die Inhomogenität des neuropsychologischen Leistungsprofils depressiver Patienten, die in der Literatur geführt wird (vgl. auch Abschnitt 2.5 ). Was unterscheidet die zehn im Scanner untersuchten Patientinnen von den neun zusätzlich im Reaktionszeitexperiment untersuchten?

Vom Alter her unterscheiden sich die Gruppen nicht, die fMRT- Untergruppe ist im Mittel 39,0 Jahre alt ( $sd = 8,74$ ), die restliche Reaktionszeitstichprobe ist im Mittel 38,78 Jahre alt ( $sd = 12,75$ ). Die fMRT- Stichprobe besteht nur aus Frauen, in der anderen Stichprobe befinden sich sechs Frauen und drei Männer.

Zunächst die Betrachtung der Psychopathologie:

Tabelle 48: Psychopathologie für die Unterstichproben der depressiven Patienten für die fMRT- Untersuchung und die verbliebenen Patienten in der Reaktionszeituntersuchung

	Depressive Patienten (Reaktionszeitexperiment)			Depressive Patienten (fMRT- Experiment)			Mann-Whitney-U-Test	
	N	M	SD	N	M	SD	U	p
<b>BPRS</b>	9	40,4444	8,33833	10	42,9000	7,65143	38,000	,589
<b>HAMD</b>	9	22,67	5,339	10	22,30	4,523	42,500	,855
<b>CGI</b>	9	4,33	,707	10	4,40	,516	44,000	1,000
<b>GAF</b>	9	55,22	13,479	10	54,10	8,517	37,500	,544
<b>BDI</b>	9	25,22	12,397	10	25,70	6,897	36,500	,509
<b>SCL90/ GSI</b>	9	1,40581	,568510	10	1,19822	,585035	35,000	,447
<b>STAI</b>	9	54,67	9,394	10	50,00	8,446	33,500	,367

Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen, was den akuten Erkrankungsgrad betrifft. Die Symptomatik kann den Unterschied der Reaktionszeiten somit nicht erklären.

In der Betrachtung des bisherigen Krankheitsverlaufes ergeben sich ebenfalls keine deutlichen Gruppenunterschiede. Eine Tendenz ist sichtbar dahingehend, dass die Patienten, zu deren Lasten die im Reaktionszeitexperiment sichtbare Verlangsamung geht, schon länger an der aktuellen Episode leiden als die mit fMRT untersuchten (vgl. Angabe zu aktueller Episode in Wochen, Tabelle 49).



Tabelle 49: Erkrankungsdaten für die Unterstichproben der depressiven Patienten für die fMRT- Untersuchung und die verbliebenen Patienten in der Reaktionszeituntersuchung

	Depressive Patienten (Reaktionszeitexperiment)			Depressive Patienten (fMRT- Experiment)			Mann-Whitney-U-Test	
	N	M	SD	N	M	SD	U	p
<b>Aktuelle Episodendauer (Wochen)</b>	9	12,67	6,000	10	8,60	3,777	27,000	,139
<b>Aktuelle Medikationsdauer (Wochen)</b>	9	8,22	7,775	10	7,60	16,050	31,500	,248
<b>Anzahl bisheriger Episoden</b>	9	1,22	1,202	10	1,20	1,033	44,500	1,000
<b>Anzahl bisheriger stationärer Aufnahmen</b>	9	,56	1,130	10	1,00	2,211	42,000	,889
<b>Kumulative Dauer bisheriger Medikation (Wochen)</b>	9	20,00	24,249	10	27,20	31,597	40,500	,728

Auch die neuropsychologischen Ergebnisse trennen nicht zwischen den beiden Patienten-Untergruppen (vgl. Tabelle 50). Allein die Zahlenspanne rückwärts ergibt einen Vorteil der Patienten des Reaktionszeitexperimentes. Für die beiden Untertests des Trail- Making- Tests, der kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit misst, zeigen sich die Patienten des Reaktionszeitexperimentes rein deskriptiv jedoch langsamer als die fMRT- Gruppe.

Tabelle 50: Neuropsychologie für die Unterstichproben der depressiven Patienten für die fMRT- Untersuchung und die verbliebenen Patienten in der Reaktionszeituntersuchung

	Depressive Patienten (Reaktionszeitexperiment)			Depressive Patienten (fMRT- Experiment)			Mann-Whitney-U-Test	
	N	M	SD	N	M	SD	U	p
<b>Zahlenspanne vorwärts</b>	9	7,11	2,028	10	7,00	1,633	42,000	,840
<b>Zahlenspanne rückwärts</b>	9	7,22	1,394	10	5,70	1,567	21,000	,048
<b>LPS- Punkte</b>	9	23,89	5,555	10	23,10	4,533	41,500	,795
<b>TMT A (sec)</b>	9	42,78	16,361	10	32,70	9,499	26,500	,138
<b>TMT B (sec)</b>	9	81,89	33,408	10	73,50	20,107	43,500	,921

In der Literatur wird immer wieder die Diskussion um Subgruppierungen der Depression geführt. Austin et al. (1999) berichten für den Subtypus „mit melancholischen Merkmalen“ Defizite in Aufgaben zu selektiver Aufmerksamkeit gegenüber depressiven Patienten, die nicht dieser Kategorie zugeordnet werden konnten. Die Stichproben dahingehend verglichen, sind 4 der 10 Patientinnen aus der fMRT- Untersuchung der Subgruppe „mit atypischen Merkmalen“ zuzuordnen, aus der Reststichprobe der Reaktionszeituntersuchung nur zwei der neun Patientinnen.

Beblo (2004) gibt in seinem Übersichtsartikel folgende Variablen als einflussreich an: Subtypen der affektiven Störung (hier zu berücksichtigen, dass für Patienten mit melancholischen Merkmalen eher Defizite beschrieben sind, als für Patienten ohne), Alter (für das höhere Lebensalter sind deutlichere Defizite sichtbar, hier unterschieden sich die Stichproben aber nicht), Hospitalisierung (es finden sich mehr ambulante Patienten in der Reaktionszeitstichprobe, so dass dieses Argument auch ausgeräumt werden kann) und die Dauer der bisherigen Hospitalisierung (keine Unterschiede zwischen den Stichproben).

Veiel (1997) gibt in seiner Metaanalyse zum neuropsychologischen Profil depressiver Patienten für die Kategorie der mentalen Flexibilität und Kontrolle (zu der er den klassischen Farb-Wort-Interferenz-Test nach Stroop als Testverfahren zählt) eine deutlich erhöhte Varianz für die Patienten an. Dies spiegelt sich auch in den vorliegenden Daten, besonders im Reaktionszeitexperiment. Innerhalb der Gruppe der depressiven Patienten streuen die Ergebnisse enorm. Nach Veiel (1997) seien Defizite für 50% der Patienten zu erwarten. Damit führt die Fähigkeitsklasse der mentalen Flexibilität/ Kontrolle die „Defizitliste“ der depressiven Patienten an – hier sind die Ergebnisse am eindeutigsten. Dies spiegelt die Schwierigkeit, depressive Patienten neuropsychologisch tatsächlich zu beschreiben und einzuordnen.

Eine Fragestellung für die Zukunft könnte damit der Performanz- geleitete Vergleich für die Untersuchung mittels bildgebender Verfahren sein: Inwiefern unterscheiden sich die Patienten mit und ohne neuropsychologischen Auffälligkeiten in ihren Aktivierungsmustern?

Wie in der ersten Messung zeigt sich in der zweiten Messung für die Patientinnen ein bedeutsamer Interferenzeffekt. Das Ausmaß der Interferenz hat sich im Vergleich zur ersten Messung jedoch bedeutsam verringert, so dass von einer gesteigerten Effizienz in der Lösung der Antwortkonfliktsituation ausgegangen werden kann. Da sich für die Erstmessung gegenüber den gesunden Kontrollen kein erhöhter Interferenzeffekt ergab, ist der verringerte Interferenzeffekt eher Folge des höheren Übungslevels, wie er auch in der Literatur beschrieben ist (MacLeod, 1991). Das bedeutet für die funktionellen Daten, dass Veränderungen hier eher auf Übungseffekte zurückzuführen sind.

### **12.3.2 Funktionelle Daten**

Für die Diskussion der vorliegenden Ergebnisse muss zunächst festgehalten werden, dass sich die Gruppe der Patientinnen im Testverhalten nicht von der gesunden Kontrollgruppe unterscheidet. Wie können vor diesem Hintergrund Unterschiede in den Aktivierungsmustern interpretiert werden?

Diese Frage berührt eine generelle Diskussion der Interpretierbarkeit von funktionellen Daten (vgl. dazu Wilkinson & Halligan, 2004). Nach dem 3-Ebenen-Ansatz von Marr (1982) kann Informati-

onsverarbeitung auf drei voneinander unabhängigen Ebenen beschrieben werden: Die oberste Ebene spezifiziert das Ziel des kognitiven Prozesses (z.B. Lösung eines Antwortkonfliktes im Sinne der Aufgabeninstruktion), die mittlere Ebene beschreibt die Verarbeitungsalgorithmen, um dieses Ziel zu erreichen (z.B. Voraktivierung sekundärer Verarbeitungsareale durch top-down-Modulation) und die dritte Ebene stellt die physikalisch-physiologische Umsetzung dar (Neuronenaktivität) (Marr, 1982). Bildgebende Verfahren bieten uns quasi ein Abbild der dritten Ebene. Auch gesetzt den Fall, wir wären in der Lage, die Arbeit des nervösen Systems vollständig zu simulieren, es fehlt die Interpretation durch die Beschreibung der erfolgten kognitiven Operation. Diese beschreiben wir gemeinhin über die Verhaltensdaten: In der Interferenzsituation sind die Reaktionszeiten länger. Verschiedene Modelle versuchen den genauen Algorithmus hinter dieser Reaktionszeitverlängerung zu beschreiben (vgl. Abschnitt 4.1). Das würde bedeuten, dass ohne Entsprechung auf Verhaltensebene funktionelle Daten nicht interpretierbar sind. Wilkinson & Halligan (2004) diskutieren verschiedene Umstände, unter denen eine Interpretation von funktionellen Unterschieden ohne Verhaltensunterschiede dennoch legitim ist.

Auf Gruppenunterschiede bezogen bedeutet dies: Wenn Patienten mit Schädigungen eine Aufgabe nicht bewältigen können (und sich somit Performanzunterschiede zeigen), kann aus dem resultierenden Aktivationsmuster nicht abgeleitet werden, ob das abweichende Muster für die Verhaltensunterschiede verantwortlich ist, oder ob die Verhaltesunterschiede die Aktivierungsunterschiede verursachen. Bei gleicher Performanz und bekannter Schädigung kann jedoch umgekehrt gefolgert werden, dass das geschädigte Areal nicht notwendig zur Aufgabenerfüllung ist. In der vorliegenden Studie handelt es sich nicht um eine Schädigung im Sinne einer fixierbaren Läsion, jedoch können veränderte Aktivierungsmuster Hinweise auf die zugrundeliegende Erkrankung geben, da auszuschließen ist, dass die veränderten Aktivierungsmuster reine Epi-Phänomene der Performanzunterschiede sind.

### **Die Frontocinguläre Interaktion**

Das Hauptaugenmerk für eventuelle Aktivierungsunterschiede lag auf präfrontalen wie cingulären Arealen. Im Interferenzkontrast, getrennt für die Gruppen betrachtet, zeigt sich für gesunde Kontrollprobanden wie für depressiven Patientinnen in der ersten Messung eine signifikante Aktivierung der frontocingulären Interaktion. Sowohl die Patienten wie auch die gesunden Kontrollprobanden aktivieren den DLPFC linksseitig im Gyrus frontalis inferior (BA 46 für die Kontrollen, für die depressiven Patientinnen ist das Cluster ausgedehnt in BA 9 und 45). Ebenso findet sich für beide Gruppen eine bedeutsame Aktivierung des AGC. Die Aktivierungen bei den gesunden Kontrollprobandinnen befinden sich, wie erwartet, in dem kognitiven Part des AGC (dorsaler Teil des AGC); der Aktivierungspeak der depressiven Probandinnen findet sich an der Grenze zwischen kognitivem und affektivem Part (vgl. Abbildung 50). Diese Aktivierung im affektiven Part des

AGC findet sich im Gruppenvergleich als bedeutsame Mehraktivierung der depressiven Patienten gegenüber den gesunden Probandinnen im Interferenzkontrast wieder.

Auch in der zweiten Messung zeigt sich im Interferenzkontrast für die depressiven Patientinnen eine bedeutsame präfrontale Aktivierung linkslateral (BA 46). Eine cinguläre Aktivierung ist nicht sichtbar, stattdessen ein rCBF-Anstieg im über dem Cingulum liegenden supplementär-motorischen Areal (BA 6). Im Messvergleich tritt eine bedeutsame Mehraktivierung im AGC (BA 24) der Patientinnen zum zweiten Messzeitpunkt zu Tage. Diese Aktivierung liegt im kognitiven Teil des AGC. Die Mehraktivierung lässt sich sowohl gegenüber den gesunden Kontrollen wie auch gegenüber der Erstmessung als bedeutsame Aktivierung im Interferenzkontrast isolieren.

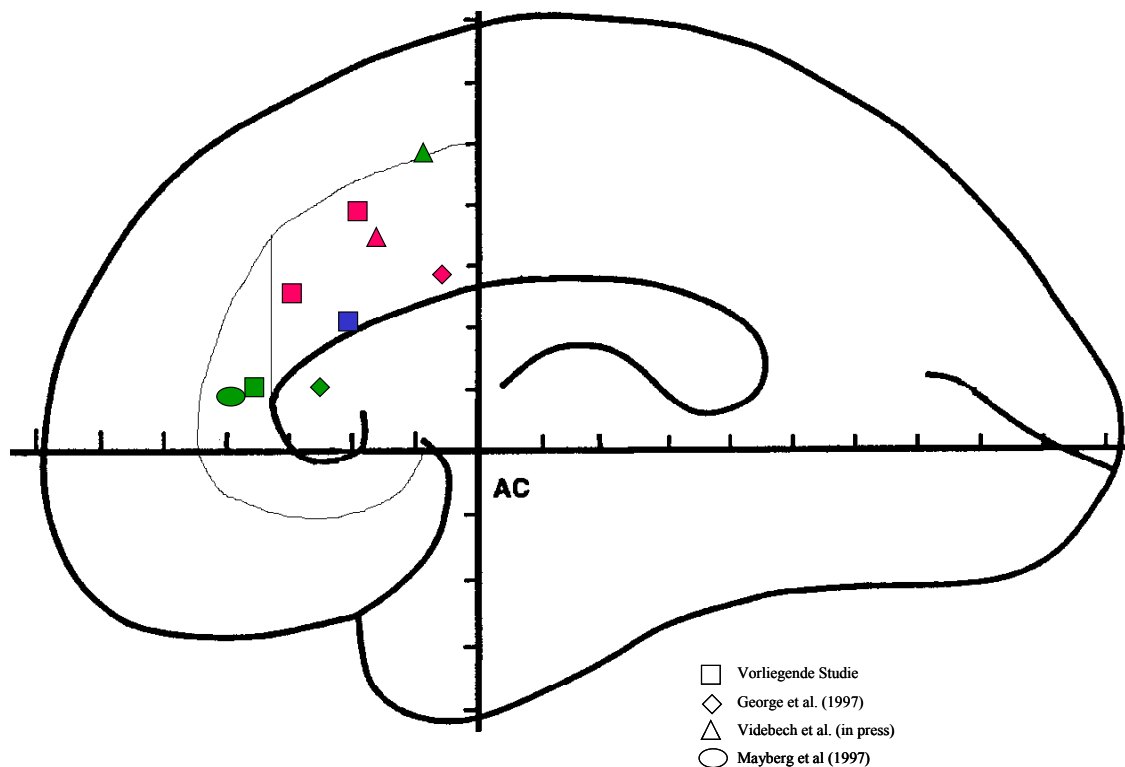


Abbildung 50: Aktivierungen im AGC; rot: HC-Aktivierungen (orange HC-Aktivierung in Vorstudie); grün: MD-Aktivierungen bei akut depressiven Patienten; blau MD-Aktivierung in der Verlaufsmessung

George et al. (1997) berichten in ihrer PET-Studie für die depressiven Patienten eine Aktivierung im DLPFC (entsprechend der hier gefundenen) und eine Aktivierung des AGC bei gesunden Kontrollprobanden (im kognitiven Part des AGC). Dieses Ergebnis interpretieren sie als verminderte cinguläre Aktivierung bei depressiven Patienten. Um die gleiche Leistung wie gesunde Kontrollen erbringen zu können (es fanden sich keine Performanzunterschiede zwischen den Gruppen), akti-

vieren Patienten den DLPFC, d.h. sie kompensieren über eine veränderte Strategie der Verarbeitung (vermehrte Nutzung des Arbeitsgedächtnisses).

Dieses Ergebnis kann in der vorliegenden Studie so nicht repliziert werden. Beide Gruppen, gesunde Kontrollprobanden wie depressive Patientinnen aktivieren gleichermaßen im linken DLPFC. Es lassen sich keine DLPFC- Mehraktivierungen der Patientinnen nachweisen. Die Hypothese einer veränderten Strategie fußt (neben der fehlenden cingulären Aktivierung der Patienten im kognitiven Part des AGC) auch auf nicht verifizierbarer Aktivierung der gesunden Kontrollen im DLPFC (im Gegensatz zu den Patienten). Da zahlreiche Stroop- Untersuchungen an gesunden Probanden jedoch Aktivierung im DLPFC nachweisen, mag die fehlende Aktivierung in diesem Fall auf einem Zufallsbefund beruhen.

Ein Ergebnis, das sich in beiden Studien gleichermaßen findet, ist eine fehlende Aktivierung depressiver Patienten im kognitiven Part des AGC. Stattdessen kann hier eine Aktivierung im affektiven Part des AGC beschrieben werden. Eine ähnliche Aktivierung der depressiven Gruppe berichten auch George et al. (1997) in den Tabellen, ohne diese Aktivierung weiter zu kommentieren ( $x = 2$ ;  $y = 24$ ;  $z = 12$ ) (vgl. auch Abb. 50). Die leicht versetzte Lokalisation des Aktivierungspeaks ist möglicherweise auf die etwas geringere räumliche Auflösung der PET zurückzuführen.

In der Literatur wird ein reziprokes Aktivierungsverhalten für kognitive vs. emotionale Verarbeitung besonders für den AGC diskutiert (Bush et al. 2000; vgl. auch Abschnitt 2.8). Während der AGC im dorsalen Bereich bei kognitiven Aufgaben aktiviert ist, ist die affektive Region eher deaktiviert, bei Verarbeitung emotionaler Stimuli ist das Muster umgekehrt: Hier findet sich Aktivierung im ventralen Teil des AGC und Deaktivierung im kognitiven Part. Auch Trauerinduktion bewirkt dieses Muster (vgl. auch Drevets & Raichle, 1998).

Wie George et al. (1997) beschreibt auch die vorliegende Studie damit für die depressiven Patienten ein abweichendes Muster in der AGC- Aktivität: Es ist keine Aktivierung im kognitiven Part des AGC zu finden, jedoch Aktivierung im affektiven Part – dort wo bei rein kognitiver Stimulation eigentlich Deaktivierung zu erwarten wäre. Die genauere Betrachtung der Parameterschätzer in den vorliegenden Daten zeigt, dass gesunde Kontrollprobanden in diesem Areal tatsächlich, wie hypothetisiert, in der attentional anspruchsvolleren Bedingung deaktivieren, die depressiven Patientinnen aber eher aktivieren bzw., umgekehrt formuliert, vermindert deaktivieren. Diese verminderte Deaktivierung deutet auf eine diffuse, wenig fokussierte und damit ineffiziente Aktivierung des AGC im Vergleich zu gesunden Probanden hin.

Die Position der verminderten Deaktivierung korrespondiert mit einer von Mayberg et al. (1997) berichteten PET – Ruheaktivierung, die sich für Responder und Non-Responder auf antidepressive Therapie bei depressiven Patienten unterscheidet: Spätere Therapie-Responder zeigen im akuten Zustand eine vermehrte Ruheaktivität im Areal des rostralen AGC (rAGC), spätere Non-Responder zeigen eine verminderte Ruheaktivierung (vgl. Abbildung 50). Mayberg et al. (1997) sehen diese Region als Brücke zwischen ventralen und dorsalen Arealen, zur Integration autonomer und kognitiver Prozesse im Dienste der Stimmungsregulation (vgl. auch Abschnitt 2.2.3, das Modell limbisch-kortikaler Dysregulation, Mayberg, 1997). Eine Aussage zu Unterschieden zwischen Respondern und Non-Respondern kann aufgrund der kleinen Stichprobe in der vorliegenden Studie nicht gemacht werden. Rein deskriptiv zeigt eine der beiden Patientinnen, die nicht profitieren konnte von der Behandlung, tatsächlich eine niedrige Aktivierung im bedeutsamen Areal des AGC zum Zeitpunkt der ersten Messung. Das erlaubt natürlich keine weiteren Schlüsse.

Davidson et al. (2003) berichten in einer funktionellen Verlaufsstudie mit emotionaler Stimulation eine geringere Aktivierung des rAGC in Reaktion auf negative Bilder und eine gesteigerte Aktivierung (beides gegenüber gesunden Kontrollen) nach achtwöchiger pharmakologischer Behandlung. Ähnlich wie in der Studie von Mayberg et al. (1997) zeigten initial die Patienten mit der besseren Therapieresponse zum Zeitpunkt der Erstmessung die höhere Aktivierung im rAGC. Davidson et al. (2003) bringen die Aktivierung im rAGC in Verbindung mit emotionalen Konfliktsituationen. Die Patienten erleben negative Bilder als wenig konflikthaft im Zusammenhang mit der eigenen Stimmung, was die niedrigere Aktivierung zum ersten Messzeitpunkt erklärt.

Eine Normalisierung erhöhter Aktivität im rAGC geht auch einher mit dem Ansprechen auf Schlafentzug (Wu et al., 1999). Pizzagalli et al. (2001) konnten das Ausmaß der Ansprechbarkeit aus der Ruhe-Theta-Aktivität<sup>17</sup> im EEG-Frequenzband in diesem Areal vorhersagen. Als Grundlage dieser Mehraktivierung wird eine adaptive, kompensatorische Reaktion auf den Zustand der Depressivität angenommen (Pizzagalli, Pascual-Marqui et al., 2001)(vgl. auch Davidson et al., 2002).

Neben der Aufgabe der Konfliktwahrnehmung/ -lösung mit Beteiligung emotionaler Inhalte wird dem rAGC auch eine Funktion in der Bewertung von Umweltreizen zugeschrieben. Gestützt wird diese Hypothese von Befunden, die einen engen Zusammenhang finden zwischen der Dichte von Dopamin- Rezeptoren (insbesondere D<sub>2</sub>-Rezeptoren) und dem AGC-Metabolismus (Volkow, Logan et al., 2000). Dopaminerge Neuronenaktivität wiederum ist assoziiert mit Wahrnehmung und Antizipation von Belohnung und der Organisation zielgerichteten Handelns (Schultz, 2002). Drevets (2001) geht in seiner Modellvorstellung der Depression davon aus, dass depressive Symptome

---

<sup>17</sup> Theta-Aktivität, gemessen über EEG-Frequenzbänder mit Quellenlokalisation in Kombination mit PET, ist ähnlich wie z.B. Glucosemetabolismus ein Maß für neuronale Aktivierung (Pizzagalli et al., 2003)

wie Apathie und Anhedonie aus einem Defizit einer tonischen dopamin- abhängigen und belohnungsbezogenen Aktiviertheit des subgenualen Cingulum (BA 25) entstehen. Läsionen des rAGC sind gekoppelt mit inadäquater Einschätzung von Belohnung/ Bestrafung, einem Verlust an autonomer Aktivierung auf emotionale Stimuli hin, geringer Verhaltensreaktivität, Motivationsverlust und verflachter emotionaler Reagibilität (Devinsky et al., 1995).

Aktivierungsunterschiede im Cingulum sind auch in den anderen Stimulationsstudien als diffus beschrieben: Die meisten Studien berichten (unabhängig davon, ob Performanzunterschiede vorhanden sind oder nicht) von Aktivierungen im kognitiven Part des AGC bei gesunden Kontrollprobanden im Kontrast der Aufgaben. Für Depressive zeigt sich diese Aktivierung im Aufgabenkontrast innerhalb der Gruppe in den Studien nicht. Trotzdem kann im Vergleich der Gruppen keine der Studien eine bedeutsame cinguläre Mehraktivierung bei Gesunden nachweisen (Elliott et al., 1997, Okada et al., 2003, George et al., 1997; Kimbrell et al., 2002, Videbech et al., in press). Dies deutet, ähnlich wie die Ergebnisse der vorliegenden Studie, weniger auf eine deutliche **Minderaktivierung** des AGC, wie dies z.B. George et al. (1997) andeuten, sondern eher auf eine diffuse, weniger fokussierte Aktivierung des AGC hin, die auch den rAGC umfasst. Bis auf die Studie von Okada et al. (2003) sind alle bisherigen Studien zudem PET-Studien. Da sich aus den vorliegenden Ergebnissen andeutet, dass die Aktivierungsunterschiede im AGC für depressive Patienten erstens subtil und zweitens räumlich sehr differenziert zu betrachten sind, könnten weitere fMRT-Studien genauere Ergebnisse erbringen.

Die berichteten diffusen Aktivierungsunterschiede im Cingulum zeigen sich unabhängig davon, ob Performanzunterschiede vorhanden sind oder nicht (Elliott et al., 1997, Okada et al., 2003, George et al., 1997; Kimbrell et al., 2002, Videbech et al., in press). Dies widerspricht dem oft vorgebrachten Argument, Minderperfusion des AGC gehe einher mit Einschränkungen in der Modulation von Antwortkonfliktsituationen. Die Abwesenheit von Performanzunterschieden in der vorliegenden Studie, wie auch bei George et al. (1997) (und auch umgekehrt bei Videbech et al. (in press) – Performanzunterschiede ohne Aktivierungsunterschiede) erlaubt vielmehr den Schluss, dass das nicht-fokussierte Aktivierungsmuster ein Korrelat der depressiven Symptomatik ist, weniger von neuropsychologischen Defiziten. Aufgrund der zahllosen Verbindungen des AGC in limbische, subkortikale wie kortikale Areale, wie auch aufgrund seiner Reaktion auf alle monoaminergen Transmittermodulationen (Ebert & Ebmeier, 1996), wird ihm eher eine integrierende Rolle kognitiver wie emotionaler Verarbeitung zugeschrieben (vgl. auch Mayberg, 1997). Thayer & Lane (2000) beschreiben den AGC als „*a point of integration for visceral, attentional, and affective information that is critical for self-regulation and adaptability*“ (Thayer & Lane, 2000) (S. 211). Die beiden Autoren stellen die Funktion des AGC in der Response-Selektion in einen höheren Zusammenhang: Der AGC hat aufgrund seiner integrierenden Funktion - in Anlehnung an Papez' Vorstellung

- eine zentrale Rolle im Emotionserleben und auch in der Regulation von Emotionsexpression. Seine Beteiligung in der Response-Selektion sei in diesem Sinne als ein Instrument der Selbstregulation über die Modulation widerstreitender In- und Outputs zu sehen. Ähnlich argumentiert Mesulam (1998, 1999): Er sieht den AGC zentral in der Verteilung motivationaler Bewertung eingehender Stimuli im Bezug auf die Handlungsauswahl.

Elliott et al. (1997) argumentieren für eine zentrale Rolle des AGC in der depressiven Erkrankung: „*The evidence of cingulate dysfunction (...) supports a hypothesis that anterior cingulate dysfunction may constitute the fundamental cortical manifestation of depression*“ (S. 940). Unklar bleibt dabei, welche Rolle die diffuse Minderaktivierung des AGC genau spielt; diese Frage ist eng gekoppelt mit der Diskussion um die spezifische Aufgabenverteilung zwischen dem kognitiven Part des AGC und dorsolateral präfrontalen Arealen in Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen. Auch die Frage, ob die Dysfunktion auf Schädigungen im AGC oder in Projektionsarealen beruht, ist noch offen. Strukturelle Studien sehen das subgenuale Cingulum im Volumen reduziert (vgl. Abschnitt 2.2.1), ansonsten Schädigungen eher im frontostriatalen Bereich. Auch nicht geklärt ist die funktionale Entsprechung der Ruheaktivitätsunterschiede bei Therapierespondern und Nonrespondern im rAGC. Davidson et al. (2002) (vgl. auch Pizzagalli et al., 2001) argumentieren, dass die erhöhte Ruheaktivität eine erhöhte Sensitivität für einen affektiven Konflikt im Sinne der Wahrnehmung des eigenen emotionalen Zustandes als interferierend mit Umgebungserwartungen andeutet. Die Wahrnehmung eines Konfliktes erlaubt die Initiation von Kompensationsprozessen zur Genesung. Ein weiterer Gedanke könnte sein, dass eine diffuse, unfokussierte AGC-Aktivität ein Korrelat für die Dysbalance der verbundenen Systeme ist; eine erhöhte Reagibilität des rAGC könnte Voraussetzung einer erfolgreichen Re-Fokussierung der AGC-Aktivität sein – einem Ausdruck der wiederhergestellten Balance der verbundenen Systeme.

Zentral in der Remission der Depression scheint eine erfolgreiche Re-Fokussierung der AGC-Aktivierung: In der vorliegenden Studie findet sich in der Verlaufsmessung für die depressiven Patientinnen eine Mehraktivierung des AGC im kognitiven Part im Vergleich zur Erstmessung. Trichard et al. (1995) bringen eine verzögerte Rückkehr der Stroop-Leistung zum gesunden Niveau in Zusammenhang mit einer verzögerten Normalisierung der AGC-Aktivität im Vergleich zu PFC-Aktivierung. Der Aktivierungsunterschied im affektiven Part findet sich nicht wieder, was als erfolgreiche Deaktivierung interpretiert werden kann. Ein ähnliches Ergebnis berichten Davidson et al. (2003) bei affektiver Stimulation: Zeigte sich in der ersten Messung vor Medikation eine verminderte AGC-Aktivierung bei den Patienten in Reaktion auf negative Stimuli, so glich sich die Aktivierung im Therapieverlauf an und mündete schließlich in einer gesteigerten Aktivierung gegenüber den gesunden Kontrollen– hier fokussierte sich die Aktivierung gemäß der Aufgabe im affektiven Part. Eine erfolgreiche Refokussierung der Aktivierbarkeit des AGC könnte damit eine



verbesserte Integrationsfähigkeit des Areals in der Modulation von kortikalen wie subkortikal – limbischen Einflüssen bedeuten.

Wie die immer noch anhaltende Diskussion um die Funktionsdifferenzierung der AGC und des PFC andeutet lassen sich AGC und PFC kaum getrennt betrachten. In der Zusammenschau der funktionellen Studien mit kognitiver Stimulation zeigen Studien mit Performanzunterschieden präfrontale Minderperfusionen (vgl. Elliott et al. 1997; Kimbrell et al. 2002; Okada et al., 2003). Studien ohne Performanzunterschiede finden keine verminderte präfrontale Aktivierung bei depressiven Patienten (Berman et al., 1993; George et al., 1997; Barch, Sheline et al., 2003). Dieses Muster deutet auf einen engen Zusammenhang der Performanzleistung mit präfrontaler Perfusion hin.

Einzig die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Videbech (Videbech et al., 2003; in press) lassen sich nicht in dieses Muster einordnen: Die Gruppe berichtet (an derselben Patientenstichprobe) Performanzunterschiede im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe bei einer Wortflüssigkeitsaufgabe und in einer Stroop- Aufgabe, jedoch für beide Aufgaben keine Aktivierungsunterschiede. Die berichteten Leistungsunterschiede in der Stroop- Aufgabe berücksichtigen nicht die Verlangsamung der Patienten gegenüber den Kontrollprobanden und errechnen den Interferenzeffekt einfach aus der Differenz zwischen der Reaktionszeit der Inkongruenz- und der Kongruenz-Bedingung. Abgesehen von einem spezifischen Interferenzeffekt sind die Patienten bei Videbech et al. (in press) gegenüber den Kontrollen signifikant verlangsamt. Die Autoren haben den Stroop- Test über ein Blockdesign mit Sprachantwort an 41 Patienten gegenüber 46 Kontrollprobanden erhoben. Für gesunde wie depressive Patienten wird eine Aktivierung präfrontal wie cingulär berichtet (für die Patienten etwas über dem AGC in dem SMA gelegen, vgl. auch Abbildung 50). Aktivierungsunterschiede kann die Autorengruppe nicht berichten. Sie erklären die Leistungsunterschiede vielmehr über kleine Läsionen in der weißen Substanz im frontostriatalen Bereich und der Insula, deren Anzahl mit den Reaktionszeiten der depressiven Patienten korrelieren würde. Die erhobene Stichprobe bei Videbech et al. (in press) umfasste Patienten von mit der vorliegenden Studie vergleichbarem Depressionsgrad (HAMD- Werte), jedoch medizierte wie unmedizierte Patienten, 38 unipolare und drei bipolare Patienten und einen großen Range, was vergangene Episoden betrifft (1-14). Möglicherweise trägt die Heterogenität der Stichprobe zum Nullergebnis bei.

Präfrontale Minderperfusion als einer der robustesten Befunde bei depressiven Patienten (Mayberg, 2000) scheint ein gutes Korrelat für verminderte kognitive Leistungen zu sein. Auch der State-Charakter der neuropsychologischen Defizite geht einher mit der Entwicklung der frontalen Minderaktivität. Zumindest für die Ruheaktivität ist die Normalisierung präfrontaler Minderperfusion mit der Symptomremission beschrieben. Funktionelle Verlaufsstudien mit kognitiver Stimulation,

die im Akutzustand präfrontale Minderaktivierung unter Beanspruchung feststellen, stehen jedoch noch aus.

Zu einem weiteren Ergebnis im PFC:

Im Gruppenvergleich des Interferenzkontrastes zeigen sich Mehraktivierungen für die depressiven Patientinnen rechts orbitofrontal im Brodmanareal 11. Eine ähnliche Aktivierung für depressive Patienten beschreiben Videbech et al. (in press) im Interferenzkontrast. Im Gruppenvergleich wird dieser Aktivierungsunterschied bei Videbech jedoch nicht signifikant. Dem orbitofrontalen Kortex werden inhibitorische Kontrollfunktionen über den Hypothalamus, die Basalganglien und neokortikale Areale zugeschrieben (Fuster, 2001). Besonders rechtsseitige präfrontale Aktivierung wird auch mit Aufrechterhaltung von Zielen in Verbindung gebracht, was Inhibition von Verhaltensalternativen einschließt (Garavan et al., 1999; Davidson et al., 2002). Im Bereich des orbitofrontalen Kortex sind bei älteren depressiven Patienten Volumenreduktionen beschrieben (Ballmaier, Toga et al., 2004). Funktional ist der laterale orbitofrontale Kortex auch verbunden mit Emotionsverarbeitung (Murphy, Nimmo-Smith et al., 2003). Lévesque et al. (2003) haben eine Studie zur willentlichen Unterdrückung von Traurigkeit unternommen und dabei gesunde Frauen gebeten, traurige Emotionen wegzudrücken. Aktivierungen zeigten sich im DLPFC (BA 9) und im rechten OFC (BA 11). Die Autorengruppe vermutet als Mechanismus der Depression Defizite in kognitiven/ inhibitorischen Funktionen, die verantwortlich seien für mangelnde Stimmungskontrollprozesse (Levesque, Eugene et al., 2003). In ersten Ergebnissen zu multivariaten Ansätzen, die Netzwerkstrukturen untersuchen, zeigt sich ein Netzwerk aus dem rAGC, dem orbitofrontalen Cortex (BA 11), dem subgenualen Cingulum, medial frontalen (BA 32/ 10) und rechts dorsolateral präfrontalen Arealen (BA 9), dem Caudatum und dem Hirnstamm, dessen Aktivierung die Therapieresponse vorhersagen kann (Mazheri, McIntosh et al., 2002).

Diese Aktivierungsunterschiede, gemeinsam betrachtet mit den cingulären Aktivierungen im affektiven Part, ergeben Hinweise auf eine verminderte Deaktivierung von Arealen, die mit trauriger Stimmungsrepräsentation assoziiert sind, bzw. eine Mehraktivität in Arealen, die mit Unterdrückung von negativer Stimmung assoziiert sind (vgl. auch Thayer & Lane, 2000). Im Sinne der Theorie begrenzter kognitiver Kapazität über eine Belegung von Ressourcen durch die Stimmungslage wäre damit ein funktionelles Korrelat für zusätzlichen Verarbeitungsaufwand bei depressiven Patienten gefunden. Da sich jedoch der Abzug kognitiver Ressourcen durch die Stimmungslage bzw. deren Kontrolle in den Leistungsparametern nicht darstellen lässt, muss diese Schlussfolgerung durch weitere Studien, die höhere kognitive Ansprüche stellen und damit an Kapazitätsgrenzen stoßen, gestützt werden.

Für den Verlauf lässt sich festhalten, dass sich neben der Normalisierung der cingulären Aktivierung auch eine vermehrte Rekrutierung (rechter) präfrontaler Areale feststellen lässt. Sowohl in der Vorstudie, wie auch in anderen Stroop-Studien, sind rechtslaterale präfrontale Aktivierungen berichtet (vgl. z.B. Peterson et al., 1999, Leung et al., 2000, Taylor et al., 1997). Milham et al. (2003) zeigen in einer Studie zu Übungseffekten in der Stroop- Aufgabe einen Abfall in der Peakaktivierung im DLPFC (der in der vorliegenden Studie nicht zu sehen ist: Das aktivierte Cluster ist zwar deskriptiv kleiner, der Aktivierungsspeak unterscheidet sich in der Stärke jedoch nicht.), sowie einen starken Abfall der Aktivierung im AGC/ prä-SMA. Da der AGC eher mit antwortbezogenen Aufgaben bzw. der Erfahrung von Antwortkonflikten in Verbindung stünde, mache eine erfolgreiche attentionale Kontrolle die Aktivierung in diesem Areal überflüssig, was den raschen Abfall erklären könne (Milham et al., 2003b). Jedoch findet sich für die Patienten im Interferenzkontrast eine bedeutsame Aktivierung im linken supplementär- motorischen Areal (SMA) (BA 6). Aktivierungen in diesem Bereich werden oft zusammen mit AGC- Aktivierungen bei Aufgaben mit konkurrierenden Handlungsintentionen beobachtet (Ullsperger & von Cramon, 2003). Zudem findet sich im Messvergleich eine Mehraktivierung im kognitiven Teil des AGC. Zusammen mit verstärkt aktivierten parietalen Arealen deutet dies insgesamt auf eine effizientere Aktivierung des attentionalen Netzwerkes in der Konfliktsituation hin. Das steht in Einklang mit dem verringerten Interferenzeffekt in der zweiten Messung gegenüber der ersten Messung, der in den Reaktionszeiten sichtbar wird.

### **Der Parietallappen**

In der zweiten Messung zeigen die depressiven Patientinnen im Interferenzkontrast Aktivierungen im Parietallappen, speziell dem Präcuneus. Auch gegenüber den gesunden Kontrollen zeigen sich parietale Mehraktivierungen für die zweite Messung. Parietale Areale werden als eingebettet in ein Netzwerk der Aufmerksamkeit betrachtet (vgl. Diskussion 11.3). Kontrollprobanden der Vorstudie zeigen einen ähnlichen Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in parietalen Regionen.

Dies kann als Hinweis für einen effizienteren Einsatz des Aufmerksamkeitsnetzwerkes interpretiert werden. Wojciulik & Kanwisher (1999) berichten die hier aktivierte Region (BA 7, LPS) als prominent in Aufgaben zur Distraktorinhibition. Ein Aktivierungsanstieg in dieser Region zusammen mit einem verringerten Interferenzeffekt in der Performanz deutet auf eine gezieltere und erfolgreiche Strategieimplementierung zur Aufgabenlösung hin.

### Die Insula

Im Interferenzkontrast finden sich in den vorliegenden Ergebnissen für die depressiven Patientinnen in der Erstmessung bedeutsame Aktivierungen in der Insula (BA 13). Da im Gruppenvergleich maskiert wurde und damit nur cinguläre, frontale und parietale Areale einbezogen waren, ist die Aktivierung hier nicht berichtet (ohne Maskierung aber vorhanden). Insula-Aktivierungen werden von anderen Stroop-Studien ebenfalls berichtet (z.B. Videbech et al., in press; George et al. 1997; Leung et al., 2000, Carter et al., 1995; Taylor et al., 1997). Bush et al. (1999) zeigen bei Patienten mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom verminderte cinguläre Aktivierungen, jedoch kompensatorische Mehraktivierungen in der Insula. Das Muster der Aktivierung ist in der vorliegenden Studie ähnlich. Die Interpretation der Insulaaktivierung als kompensatorisch muss jedoch vage bleiben, da die Rolle einer insulären Aktivierung ungeklärt ist, außerdem die Insulaaktivierung nicht spezifisch zu sein scheint für notwendige Kompensation, da auch gesunde Probanden insuläre Aktivierung bei höherer attentionaler Kontrollanforderung zeigen.

Die Insula hat Verbindungen zu den meisten hier berichteten Arealen; so verfügt sie über reziproke Verbindungen in den präfrontalen Cortex, dem Cingulum und den inferioren parietalen Cortex. Der Insula werden unterschiedliche Funktionen zugeschrieben wie Geschmackserleben, motorische Koordination bei Sprachartikulation, vestibuläre Funktionen und die sympathisch-parasympathische Balance bei kardiovaskulären Funktionen (Naidich, Kang et al., 2004). Sie wird auch als limbischer Assoziationskortex bezeichnet (Augustine, 1996). Ihr wird eine Beteiligung an Emotionszuständen nachgesagt, Liotti et al. (2000) berichten z. B. bilaterale insuläre Aktivierungen bei induzierter Traurigkeit (Liotti, Mayberg et al., 2000). Kognitive Funktionen der Insula sind noch kaum geklärt. Lawrence et al. (2003) schreiben ihr eine Beteiligung an Daueraufmerksamkeit zu (Lawrence, Ross et al., 2003), Corbetta et al. (1991) beschreiben Insula-Aktivierung bei selektiver visueller Aufmerksamkeit (Corbetta, Miezin et al., 1991), Paulesu et al. (1993) bei verbalem Arbeitsgedächtnis (Paulesu, Frith et al., 1993). Garavan et al. (1999) finden Insula-Aktivierungen in einer go/nogo-Aufgabe und vermuten die insuläre Rolle innerhalb des motorischen Prozesses z.B. in der Zurücknahme einer Antwort und weniger in kognitiven Komponenten (Garavan et al., 1999). Alternativ hypothetisieren Lawrence et al. (2003) ein höheres Arousal für schwierigere Aufgaben, das sich in gesteigerter insulärer Aktivierung spiegle.

### Die Basalganglien

Für die Inkongruenzbedingung zeigen die gesunden Kontrollprobandinnen in den vorliegenden Ergebnissen eine Aktivierung in den Basalganglien (Ncl. Caudatus), während die Patientinnen eher deaktivieren. Daher erscheint diese Aktivierung als bedeutsam nur im Gruppenvergleich der Inkongruenzbedingung gegen Ruhe. Andere Stroop-Studien berichten eher selten von Aktivität in

den Basalganglien, sie sind jedoch erwähnt (Leung, et al. 2000; Peterson et al. 1999, Taylor et al, 1997). Basalganglien bezeichnen Kernkomplexe in der Tiefe der Hemisphären und umfassen in der Regel das Striatum<sup>18</sup> (mit Ncl. Caudatus und Putamen) und das Pallidum (Kahle, Leonhardt et al., 1991). Sie werden als Teil des motorischen Systems betrachtet und sind eingebunden in einen Schaltkreis, der den Neokortex mit dem motorischen System verbindet. Läsionen in Teilstrukturen der Basalganglien führen zu ausgeprägten Störungen in der Bewegung, wie das z.B. für Parkinson- oder Chorea-Huntington- Patienten beschrieben ist (Kolb & Wishaw, 1996). Speziell das Striatum (mit Ncl. Caudatus) erhält exzitatorische Impulse von Frontal- wie Parietallappen. Der hier in der Studie aktivierte Caput nuclei caudati (der große „Kopf“ des Kerngebietes) hat Verbindungen zum limbischen System und damit zu emotionalen und kognitiven Prozessen, soweit sie mit Motorik zusammenhängen (Rohen, 2001). In strukturellen Studien sind Volumenminderung des Ncl. Caudatus einer der stabilsten Befunde bei der spät beginnenden Depression (Parashos et al., 1998; Rogers et al., 1998; Taylor & Krishnan, 2003). Fußend auf diesen Befunden wird ein Defizit im frontostriatalen System besonders für die Subgruppe depressiver Patienten angenommen, die eine psychomotorische Verlangsamung zeigen (Rogers et al., 1998). Elliott et al. (1997) finden in einer funktionellen Aktivierungsstudie (vgl. Abschnitt 2.7) verminderte Aktivierung im Ncl. Caudatus bei depressiven Patienten. Die Verminderung korreliert jedoch nicht mit der Performanz in der applizierten Planungsaufgabe (Tower of London).

Im Vergleich der zweiten Messung der depressiven Patienten zu den gesunden Kontrollen zeigt sich in beiden Aktivierungszuständen im Kontrast zu Ruhe eine vermehrte Aktivierung der gesunden Kontrollprobanden in den Basalganglien. Studien, die sich mit Übungseffekten beschäftigt haben, zeigen mit steigender Fertigkeit einen Aktivierungsabfall in primären Verarbeitungsarealen verbunden mit einem Aktivierungsanstieg in den Basalganglien. Interpretiert wird dies als Manifestation des Übergangs von kontrollierter zu zunehmend automatischer Verarbeitung (Poldrack & Gabrieli, 2001; Packard & Knowlton, 2002; van Turennout, Bielmowicz et al., 2003). In den vorliegenden Performanzdaten zeigen sich die Patientinnen schneller in der Reaktion, was auf einen Übungseffekt hinweist. Eine entsprechende Erhöhung der Aktivität in den Basalganglien zeichnet sich jedoch nicht ab. Mögliche strukturelle Schädigungen könnten erklären, warum die erwartete Angleichung basalganglionärer Aktivierung ausbleibt. Eine andere Erklärung wäre ein Einfluss aktueller Stimmung: Baker et al (1997) haben Wortflüssigkeitsleistungen gesunder Probanden unter verschiedenen Stimmungseinflüssen untersucht und dabei gegenüber der Neutralbedingung für gehobene wie gedrückte Stimmung eine Minderung der Basalganglienaktivierung berichtet (Baker et al., 1997). Die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung beschreiben sich zu beiden Messzeitpunkten als in gedrückterer Stimmung im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen

---

<sup>18</sup> Beide Kerne, Ncl. Caudatus und Putamen werden als funktionelle und strukturelle Einheit betrachtet und zum Streifenkern (Corpus Striatum) zusammengefasst.

(BDI, STAI). Der Aktivierungsunterschied könnte damit auch ein Resultat der Stimmungsunterschiede sein.

### **Der posteriore Gyrus Cinguli**

Für den Kontrast inkongruent vs. Ruhe wie auch im Interferenzkontrast zeigt sich in den vorliegenden Ergebnissen ein Unterschied im Verlauf zwischen erster und zweiter Messung bei den Patientinnen im posterioren Gyrus Cinguli (PGC) (BA 30). Dieses Ergebnis bedarf näherer Erklärung. Bei Primaten sind für den PGC Verbindungen in die somatosensorischen Areale, mit parieto-temporalen Gebieten, ebenso wie mit parahippocampalen und frontalen Arealen beschrieben (Morecraft, Cipolloni et al., 2004). Die funktionelle Rolle des PGC ist noch weitgehend unklar. Aktivierungen im posterioren Cingulum sind berichtet für erfolgreiches Wiederauffinden von episodischen Gedächtnisinhalten (Cabeza & Nyberg, 2000), aber auch in aufmerksamskeitsbezogenen Aufgaben, besonders, was die Allokierung räumlicher Aufmerksamkeit nach Cues betrifft (Hopfinger et al., 2000; Mesulam, Nobre et al., 2001). In Zusammenschau mit den Ergebnissen zum episodischen Gedächtnis hypothesisieren Mesulam et al. (2001), dass der PGC einen Bias ermöglicht, die antizipatorische Aufmerksamkeit in die Richtung von Stimulusereignissen mit intrinsischer Bedeutung zu lenken. McKiernan et al. (2003) dagegen haben für den PGC Deaktivierungen mit steigender Aufgabenschwierigkeit beschrieben und dieses Areal den Hirnregionen zugeordnet, die unter Ruhebedingungen „aktiver“ sind als unter Aktivationsbedingungen (McKiernan, Kaufman et al., 2003).

Im Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung ist in pharmakologischen Studien eine Steigerung der Ruheaktivität im PGC berichtet (Goodwin et al., 1993; Mayberg et al., 2000; Mayberg et al. 2002). Goldapple et al. (2004) berichten in einer PET-Ruheaktivitätsstudie von verringerter Ruheaktivität im PGC nach kognitiv-behavioraler Therapie.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine erhöhte Aktivierung des PGC spezifisch für die Interferenzbedingung (sowohl gegen Ruhe als auch gegen die Kongruent-Bedingung) in der zweiten Messung gegenüber der ersten. Da eine spezifische Beteiligung am Stroop-Effekt aus den bisherigen Studien als unwahrscheinlich anzunehmen ist - bzw. in Sinne McKiernans et al. (2003) eher Deaktivierungen berichtet sind (Petersen et al., 1999, Leung et al., 2000) – könnte sich eine gesteigerte Ruheaktivität unter den schwierigen Aktivationsbedingungen in einer im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt verminderten Deaktivierung ausdrücken. Die Parameterschätzer deuten darauf hin. Dafür spricht auch, dass sich keine Mehraktivierung des PGC im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen zeigt. Mayberg (2003) referiert PGC-Aktivierung auch als frühen Marker von Therapieresponse sowohl für eine Gruppe placebobehandelter Patienten als auch für Psychotherapiepatienten. Sie sieht in PGC-Ruheaktivität einen generellen Marker für das Einsetzen adaptiver Prozesse, die einen Therapieerfolg möglich machen. Möglicherweise unterstützt ein Netzwerk

mit Beteiligung des PGC die Refokussierung von AGC-Aktivität, die mit der Remission einhergeht (vgl. oben).

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend lässt sich für die vorliegende fMRT- Verlaufsuntersuchung festhalten, dass sich bei gleicher Performanz in der Untersuchung depressiver Patientinnen Hinweise auf verminderte Deaktivierungen bzw. unfokussierte, diffuse Aktivierungen im AGC gegenüber gesunden Kontrollprobanden ergeben. Dies deutet auf eine Dysbalance von im AGC zu integrierenden kognitiven und emotionalen Systemen hin. Weitere Aktivierungsunterschiede finden sich im rechten orbitofrontalen Kortex, der mit willentlicher Unterdrückung trauriger Stimmung assoziiert wird (Lévesque et al., 2003). Dies könnte ein Hinweis auf kapazitätsraubende, stimmungsbezogene Prozesse sein im Sinne der These der reduzierten Kapazität nach Ellis & Ashbrook (1988). Im Verlauf ist dieses Aktivierungsmuster nicht mehr nachzuweisen. Vielmehr kristallisiert sich in Aktivierungssteigerungen rechts frontal und bilateral parietal eine effizientere Implementierung eines frontoparietalen Netzwerkes der Aufmerksamkeit heraus, dass zu einem verminderten Interferenzeffekt in der Wiederholungsmessung führt.

## 13. Gesamtdiskussion

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, ein mögliches kognitives Inhibitionsdefizit bei depressiven Patienten im Verlauf zu untersuchen und über die funktionelle Bildgebung ein neurofunktionelles Korrelat zu identifizieren. Dazu wurden unbehandelte depressive Patienten zu einem ersten Messzeitpunkt mit dem Stroop - Test zur Erfassung von Inhibitionsdefiziten in einem Reaktionszeitexperiment und mit funktioneller MRT untersucht. Nach sechs Wochen antidepressiver Medikation wurden die Patienten ein zweites Mal untersucht.

Zunächst wurde ein fMRT- kompatibles Untersuchungsdesign für den Stroop- Test an gesunden Probanden sowohl für die Reaktionserfassung als auch für funktionelle Aktivierungen evaluiert. Die Ergebnisse zeigten den erwarteten Interferenzeffekt ebenso wie erwartete Aktivierungsmuster der funktionellen Daten, die sich gut in die bekannte Literatur einordnen ließen (vgl. Abschnitt 9 und 11).

Für die Patienten ergab sich im Reaktionszeitexperiment im unmedizierten Zustand bei mittelschwerer Symptomatik der erwartete erhöhte Interferenzeffekt. Dieser war zum einen in den verlängerten Reaktionszeiten sichtbar zum anderen in einer erhöhten Fehlerneigung bei erhöhter Distraktorsalienz. Damit konnte die erste Hypothese bestätigt werden. In remittiertem Zustand (bei 77% der Patienten war der HAMD- Wert um mindestens 50 % gesunken) war der Interferenzeffekt dem der gesunden Kontrollprobanden vergleichbar. Die Hypothese eines über die Remission hinaus bestehenden Inhibitionsdefizites fand somit keine Bestätigung. Auch die Fehlerzahl hat sich angeglichen.

Die Patientenstichprobe, die mittels funktioneller Bildgebung untersucht wurde, zeigte im Gegensatz zur Stichprobe des Reaktionszeitexperimentes keinen erhöhten Interferenzeffekt. Dies spiegelt die widersprüchliche Literaturlage, die sich in den Befunden ebenfalls heterogen zeigt. Metaanalysen berichten von 50% der depressiven Patienten, die zusätzlich zu der Symptomatik neuropsychologische Defizite aufweisen (Veiel, 1997). Bisher konnten kaum Faktoren identifiziert werden, die das Auftreten neuropsychologischer Defizite vorhersagen können. Diskutiert wird auch zusammen mit neurofunktionellen Befunden insbesondere die Unterscheidung zwischen der eher genetisch determinierten Depression melancholischen Subtyps, der Depression mit psychotischen Symptomen und anderen Depressionsformen (vgl. auch Abschnitt 2). Eine leicht unterschiedliche Zusammensetzung der Stichproben, was den Anteil der Major Depression des melancholischen Subtyps betrifft, könnte eine Erklärung für die Performanzunterschiede sein.



Für die funktionellen Ergebnisse ergeben sich – gemäß der Erwartung nach Hypothese 3 - im Interferenzkontrast Aktivierungen im anterioren Gyrus Cinguli (AGC) und im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC). Für die Patientinnen finden sich zusätzlich insuläre Aktivierungen. Parietale Aktivierungen zeigen sich für die Patientinnen erst in der Verlaufsmessung, was auf eine effizientere Implementierung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes hindeutet.

Da sich (entgegen der Erwartung) keine Leistungsunterschiede für die fMRT-Stichprobe der Patienten zeigten, waren nach Hypothese 4 auch keine Aktivierungsunterschiede für den präfrontalen Cortex zwischen den Gruppen vorhergesagt worden. Tatsächlich finden sich keine Aktivierungsunterschiede, allerdings deutet sich für die Patientinnen eine dezente Mehraktivierung im rechten orbitofrontalen Kortex an, was mit Stimmungskontrollprozessen im Sinne der Unterdrückung trauriger Stimmung in Zusammenhang gebracht werden kann.

Für den AGC war nach Hypothese 4 bei den depressiven Patientinnen eine verminderte Aktivierung erwartet worden. Dieser Erwartung entsprechend fand sich für die depressive Gruppe im Akutzustand keine bedeutsame Aktivierung im kognitiven Teil des AGC; entgegen dieser Erwartung fand sich eine bedeutsame Aktivierung im affektiven Teil des AGC. Dementsprechend muss die Hypothese bezüglich der cingulären Aktivierung umformuliert werden in Richtung einer unfokussierten, diffusen Aktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Für dieses Ergebnis lassen sich Entsprechungen in der Literatur finden (vgl. die Diskussion unter 12.3).

Für die Remission war (bei Angleichung der Leistung) eine Normalisierung der Aktivierungsmuster vorhergesagt worden (Hypothese 5). Dies lässt sich bestätigen: für den AGC findet sich eine Refokussierung der Aktivität im dorsalen (kognitiven) Abschnitt. Es zeigt sich eine zusätzliche Aktivierung rechts präfrontaler wie parietaler Areale, was als Spiegel einer effizienteren Aufmerksamkeitsleistung gedeutet werden kann.

Weitere Aktivierungsunterschiede finden sich in den Basalganglien und im posterioren Cingulum. Eine Interpretation dieser Unterschiede ist nur unter Hinzuziehung anderer Studienergebnisse möglich und muss aufgrund der Unspezifität recht vage bleiben (vgl. Diskussion unter 12.3)

### **Spezifität der Ergebnisse**

In der Diskussion um die Verknüpfung von Psychopathologie, neuropsychologischen Ergebnissen und neurofunktionellen Daten spielt auch immer die Frage der Spezifität eine Rolle. Ist das gefun-

denen Muster spezifisch für die depressive Erkrankung oder lassen sich ähnliche Befunde auch bei anderen psychischen Erkrankungen finden?

Weiss et al. (2003) haben schizophrene Patienten mittels des Stroop- Testes untersucht und eine Hyperfrontalität beschrieben (Weiss et al., 2003b). Dieser Befund lässt sich gut einordnen in ein Modell von Manoach (2003) zur kortikalen Insuffizienz bei schizophrenen Patienten. Für unterschiedliche Aufgabenschwierigkeit (speziell für das Arbeitsgedächtnis) werden Hyper- oder Hypofrontalität vorhersagt: Der Onset der präfrontalen Aktivierung liegt für schizophrene Patienten schon bei geringeren Aufgabenanforderungen, das erklärt Hyperfrontalität bei eher geringerer Arbeitsgedächtnisanforderung. Damit ist ein Maximum der Aktivierung früher erreicht, was zu einem früheren Abfall durch Zerstreuung der Aktivierung bei Überbelastung führt. Daraus resultiert - relativ zu den Gesunden gesehen, die diesen Punkt später erreichen - eine Hypofrontalität (Manoach, 2003). Andere Studien haben direkt präfrontale Aktivierung von depressiven und schizophrenen Patienten mittels Aktivierungsstudien zu Arbeitsgedächtnis und exekutiven Funktionen untersucht. Im Gegensatz zu schizophrenen Patienten konnte keine präfrontale Minderaktivierung berichtet werden (Berman et al., 1993; Barch et al., 2003).

Yücel et al. (2002) haben in einer PET-Studie speziell Aktivierung im AGC während des Stroop- Testes bei schizophrenen Patienten untersucht. Die Autoren beschreiben fehlende Aktivierung im (kognitiven Teil des) AGC, jedoch Aktivierungen im SMA darüber für die Patienten. Gesunde Kontrollen hätten in beiden Arealen aktiviert. Die Gruppe interpretiert dies als Hinweis auf gestörte Konnektivität im cingulären Bereich (Yucel et al., 2002). Angesichts der kleinen Stichprobe (n=6) und der geringeren räumlichen Auflösung der PET bedürfen diese Ergebnisse allerdings einer Replikation. Carter et al. (1997) berichten ebenfalls von verminderter cingulärer Aktivierung während einer Stroop-Aufgabe. Gesunde Kontrollprobanden aktivierten im rostralen AGC deutlicher als schizophrene Patienten (Carter, Mintun et al., 1997). Das Muster der gefundenen Aktivierung ist damit dem hier gefundenen entgegengesetzt: Schizophrene Patienten aktivieren den rostralen AGC bedeutsam weniger als Gesunde, depressive Patienten bedeutsam mehr. Bush et al. (1999) haben Patienten mit dem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom untersucht und Minderaktivierungen im kognitiven Teil des AGC berichtet, dagegen vermehrte Aktivierung in der Insula (Bush et al., 1999).

Damit scheint deutlich, dass eine veränderte Aktivierung des AGC an sich wenig krankheitsspezifisch, aber ein neurofunktionelles Korrelat für schlechtere selektive Aufmerksamkeitsleistungen ist. Aufgrund der engen Konnektivität gerade zu präfrontalen Arealen ist ein Rückschluss auf die Verursachung der Minderaktivierung schwierig.

Der Befund einer Mehraktivierung des rostralen AGC (rAGC) scheint jedoch für die Depression eine spezifische Rolle zu spielen. Es lassen sich zahlreiche Befunde aus strukturellen und funktio-

nellen Ruhe- wie Aktivitätsstudien zusammentragen, auch die Korrelation der Aktivität der Region mit der Therapieresponse spricht für eine spezifische Bedeutung. Worauf diese Veränderung letztendlich beruht, ist noch unklar. Auch, ob die eigentliche Dysfunktion mit Schädigungen dort oder in Projektionsarealen beruht, ist noch offen.

### **Kritische Würdigung der Methode**

Ein generelles Problem in der Diskussion von funktionellen Ergebnissen, die sich auf einen Teilprozess beziehen (in unserem Falle die Interferenz), aber mehrere örtlich differenzierbare Aktivitätsherde ergeben, ist, dass die präzise Rolle einzelner Aktivierungsfoci nur mit Hilfe anderer Studien (die wiederum verschiedene Blickwinkel haben) geklärt werden kann. Das schränkt die Erklärungskraft der einzelnen Studie deutlich ein (Wilkinson & Halligan, 2004). Dieses Problem spiegelt sich überdeutlich in der Diskussion um die Differenzierung der Rolle des AGC und des PFC im Interferenzgeschehen. Die bildgebenden Verfahren sind bisher nicht in der Lage, einen klärenden Beitrag in der Diskussion um verschiedene kognitive Modelle zu erbringen. Nach wie vor ist der Weg der Interpretation umgekehrt: Man nutzt vorhandenes Wissen, um die Aktivierungsergebnisse zu interpretieren (MacLeod & MacDonald, 2000). Dasselbe Problem ergibt sich für Unterschiede in der Aktivierung zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten. Auch hier finden sich multiple Unterschiede. Ihre Interpretation ist nur möglich unter Hinzuziehung von Erkenntnissen anderer Studien und Disziplinen. Gerade darin spiegelt sich aber auch die Komplexität dieser multidimensionalen Erkrankung. Die differenzierte Erklärung der auch in der vorliegenden Studie gefundenen Aktivierungsunterschiede z.B. im rAGC, in der Insula, den Basalganglien oder dem PGC muss nach dem derzeitigen Kenntnisstand eher vage bleiben und kann bisher nur als Gesamtmuster deskriptiv betrachtet werden.

Hat man Unterschiede in den Aktivierungsmustern zwischen Patienten- und Kontrollgruppen entdeckt, ist die Frage nach deren Verursachung noch längst nicht geklärt:

Veränderungen in der Aktivierung reflektieren möglicherweise den Trait zur Entwicklung einer Depression, den depressiven Zustand selbst, Veränderungen, die entstehen in Folge des Lebens mit der Depression oder aber Behandlungseinflüsse. Ebenso wenig müssen Veränderungen in der Symptomatik und Veränderungen der Hirnaktivität zeitgleich vor sich gehen (Kose & George, 2003).

Was den Einsatz der verwendeten Stimulusaufgabe betrifft, so erschwert gerade die Diskussion um die genaue Funktionsaufteilung zwischen DLPFC und AGC die Bewertung der Ergebnisse. Auch ist letztlich unklar, ob die hier gewählte Kontrastaufgabe (kongruente Bedingung) tatsächlich das Gewollte repräsentiert im Sinne des Kontrastes „Interferenz vorhanden“ vs. „Interferenz nicht vor-

handen“. In der Literatur wird nach wie vor diskutiert, ob der kongruenten Bedingung nicht gänzlich andere Verarbeitungsprozesse zugrunde liegen als der Inkongruenten (MacLeod & MacDonald et al., 2000)

Ein Phänomen, das sich in den vorliegenden Daten in mehreren Arealen zeigt, sind „Aktivierungen“ bei den depressiven Patienten und „Deaktivierungen“ bei den gesunden Kontrollen bzw. umgekehrt. In der Logik der fMRT werden detektierte Anstiege des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) in Zusammenhang gebracht mit neuronaler Aktivität und als „Aktivierung“ berichtet und interpretiert. Abfall des rCBF werden gemeinhin als Deaktivierung berichtet. Die Mechanismen einer Deaktivierung sind aber weitgehend unklar. Ein Anstieg inhibitorischer Aktivität würde ähnlich einem Mehr an exzitatorischer Aktivität zu einem rCBF-Anstieg führen. Eine Vermutung ist, dass „Deaktivierungen“ entstehen, wenn die Aktivität von Zellen nachlässt, die in diese Areale projizieren (Gusnard & Raichle, 2001). Weiter zu bedenken ist, dass „Aktivierung“ und „Deaktivierung“ immer nur relativ zu einer Baseline gemessen werden – dies ist entweder die Kontrastaufgabe oder der sogenannte Ruhezustand im Sinne des Blickes auf einen leeren Bildschirm mit Fixationskreuz. Im Falle einer Kontrastaufgabe sind mehrere Konstellationen von Aktivitätsveränderung denkbar, die als „Aktivierung“ sichtbar werden, z.B. auch eine Verminderung von Deaktivierung. Die Ruheaktivität als Baseline genommen, sind trotzdem absolute Unterschiede zwischen den Gruppen nicht zu detektieren. Eine Interpretation von „Aktivierung“ und „Deaktivierung“ – wie sie auch in den vorliegenden Daten eine große Rolle spielt z.B. für den in der Depression zentral aufscheinenden rostralen AGC – kann nur vor diesem Hintergrund geschehen.

Eine andere, die neurofunktionelle Forschung ständig begleitende Frage ist die nach Zusammenhang von Lokalisation von Funktion. Die Frage nach dem organisatorischen Level, auf dem „Funktion“ aus einzelnen Informationsverarbeitungsschritten entsteht, ist längst nicht geklärt (Kosik, 2003). Dies birgt immer die Gefahr, dass Rückschlüsse aufgrund von Aktivierungsmustern biologischer Einheiten auf relativ schwer zu definierende Funktionen wie „exekutive Kontrolle“ gezogen werden, die weit entfernt von der tatsächlichen Funktionsweise liegen könnten. Brain-Mapping-Methoden, die z.B. den zeitlichen Verlauf von Aktivierung ebenso wie Interaktionen in Netzwerkaktivierung mitberücksichtigen können, könnten weitergehende Fragen beantworten.

Ein in der psychiatrischen Grundlagenforschung immer wieder sehr kritischer methodischer Punkt ist die untersuchte Patientenstichprobe. Depression (wie auch Schizophrenie) ist ein sehr heterogenes Erkrankungsbild, bei dem die Subgruppierung bisher immer nur grob möglich ist. Diese Tatsache spiegelt sich immer wieder in der Heterogenität der Befunde, sie spiegelt sich genauso in den vorliegenden Daten. Handelte es sich bei den phänomenologisch nach deskriptiven Kriterien als unipolar depressiv eingestuften Patienten tatsächlich um eine homogene Gruppe? Welche Unter-

schiede sind auf die unterschiedliche vorangegangene Medikationsgeschichte zurückzuführen? Gibt es trotz gleicher Phänomenologie Unterschiede in der Ätiologie?

### **Ausblick**

Depression ist eine multidimensionale Erkrankung, die verschiedene diskrete, aber funktionell integrierte Systeme betrifft. Ein Aufrechterhalten der Homöostase des emotionalen Zustandes ist angesichts kognitiver wie körperlicher Belastung nicht mehr möglich. Die Quellen dieser Fehlregulierungen sind ebenso multipel wie komplex. Genetische Faktoren, entwicklungsgeschichtliche Einflüsse, Denkstile usw. werden diskutiert (vgl. Abschnitt 2.1). Das Depressionsmodell von Mayberg (1997, vgl. auch Mayberg, 2003) sieht im Zustand der Depression eine Netzwerkdysfunktion, die sich zusammensetzt aus potentiellen ätiologischen Abnormalitäten sowie der Auswirkung adaptiver wie maladaptiver Kompensationsprozesse. Frontale Hyperaktivität z.B. wird gesehen als Kompensationsprozess, der in psychomotorischer Unruhe und Rumination mündet und der der Überwindung von negativer Stimmung dient, die aus einer abnormalen limbisch- subcortikalen Aktivität entsteht. Frontaler Hypometabolismus ist Ausdruck des Fehlens/ Versagens eines solchen kompensatorischen Mechanismus. Behandlung sollte darauf spezifisch reagieren. Für die Pharmakotherapie wird ein bottom-up-Weg angenommen (vgl. dazu auch Mayberg et al., 2002), der Veränderungen in Hirnstamm, subcortikalen und limbischen Arealen induziert und als sekundäre Folge kortikale Veränderungen bewirkt. Kognitive Verhaltenstherapie bewirkt über Modulation derselben Areale über einen top-down-Ansatz funktionelle Veränderungen in die gegenteilige Richtung (Goldapple et al., 2004). Moderierend wirkt dabei das „Ausgangsniveau“ der Ruheaktivierung: War diese vor der Behandlung vermindert, ist sie in Remission normal; war sie normal, ist sie in Remission erhöht. Die Baseline- Unterschiede konnten bisher nicht erklärt werden, weder über demographische noch klinische Variablen. Die Interaktion zwischen vorthérapeutischen Unterschieden, differentiellen Behandlungseffekten und kompensatorischen Prozessen kann in Zukunft eventuell über multivariate Ansätze am besten untersucht werden (Schlösser, Gesierich et al., 2003). Erste Ergebnisse (Mazheri et al., 2002) beschreiben ein Netzwerk von Arealen, das zusammen mit dem rostralen Cingulum die Therapieresponse vorhersagen kann. Es besteht aus Verbindungen in das subgenuale Cingulum, den orbitalen Kortex (BA 11), nach medial frontal (BA 32/ 10) und rechts dorsolateral präfrontal (BA 9), in das Caudatum und den Hirnstamm. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich für den Verlauf gut einordnen. Weiterführende Fragen, die sich aus den vorliegenden Daten ergeben, betreffen den weiteren Zusammenhang von neuropsychologischen Defiziten und insbesondere präfrontalen Aktivierungsminderungen. Dazu wären funktionelle Verlaufstudien mit kognitiver Stimulation von Interesse, die Interaktionen von Performanz und Aktivierung berücksichtigen. Wo zeigen sich Aktivierungsunterschiede bei leistungsäquivalenten vs. leistungungleichen Patientengruppen? Gibt es dabei zusätzlich Unterschiede in der Therapieres-

ponse? Des weiteren ist ein besseres Verständnis der cingulären Aktivitätsveränderungen wünschenswert, für die sich eine grundlegende Beteiligung an der depressiven Symptomatik andeutet. Zeigen sich Einflüsse der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit auf die AGC-Aktivierung? Lässt sich die Fokussierung der Aktivität durch motivationale Einflüsse in der Aufgabe oder aber durch den Grad der Strukturiertheit der Aufgabe beeinflussen? Kann cinguläre Aktivität auch Vulnerabilität für depressive Episoden abbilden? Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden noch stärkere Subtypisierung der untersuchten Patientenpopulationen, Berücksichtigung der Therapieresponse ebenso wie prospektive Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren mit multimodalen Ansätzen notwendig sein.

## 14. Literatur

- Abela, J. R. & D'Alessandro, D. U. (2002). Beck's cognitive theory of depression: a test of the diathesis-stress and causal mediation components. *Br J Clin Psychol*, 41(2): 111-28.
- Aguirre, G. K. & D'Esposito, M. (2000). Experimental design for brain fMRI. In: Functional MRI. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin, Springer: 369-380.
- American Psychiatric Association (2003). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV TR. Washington DC, Author.
- Anderson, J. R. & Bower, G. H. (1973). Human associative memory. Washington DC, Winston.
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., De Graaf, R., Vollebergh, W., Dragomirecka, E., Kohn, R., Keller, M., Kessler, R. C., Kawakami, N., Kilic, C., Offord, D., Ustun, T. B. & Wittchen, H. U. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12(1): 3-21.
- Andreasen, N. C. (1997). Linking mind and brain in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275(5306): 1586-93.
- Andres, P. (2003). Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex*, 39(4-5): 871-95.
- Andrews, G., Sanderson, K., Corry, J. & Lapsley, H. M. (2000). Using epidemiological data to model efficiency in reducing the burden of depression. *J Ment Health Policy Econ*, 3(4): 175-186.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Image Registration. In: Functional MRI. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin, Springer: 285-300.
- Augustine, J. R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 22(3): 229-44.
- Austin, M. P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eyers, K., Milic, M. & Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med*, 29(1): 73-85.
- Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R. E., Ebmeier, K. P. & Goodwin, G. M. (1992). Cognitive function in major depression. *J Affect Disord*, 25(1): 21-9.
- Baddeley, A. (1996). Exploring the Central Executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*, 49(1): 5-24.
- Baker, S. C., Frith, C. D. & Dolan, R. J. (1997). The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychol Med*, 27(3): 565-78.
- Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J., Pham, D. & Kumar, A. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 161(1): 99-108.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., Kramer, A. F., Liang, Z. P., Wright, A., Shenker, J. & Magin, R. (2000). fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *J Cogn Neurosci*, 12(6): 988-1000.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Jacobsen, B. L., Webb, A., Wszalek, T., Cohen, N. J. & Kramer, A. F. (2001). Attentional selection and the processing of task-irrelevant information: insights from fMRI examinations of the Stroop task. In: *Progress in Brain Research*. Casanova, C. & Ptito, M. (Eds). Amsterdam, Elsevier. 134: 459-470.
- Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry*, 53(5): 376-84.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H. & Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 46(3): 243-50.

- Beauregard, M., Leroux, J.-M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourgouin, P. & Stip, E. (1998). The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9(14): 3253-3258.
- Beblo, T. (2004). Neuropsychologie affektiver Störungen. In: Neuropsychologie psychischer Störungen. Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Eds). Berlin, Heidelberg, New York, Hogrefe: 177 - 198.
- Beblo, T. & Herrmann, M. (2000). Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 68(1): 1-11.
- Beck, A. T. (1976). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York, International Universities Press.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F. & Emery, G. (1999). *Kognitive Therapie der Depression*. Weinheim, Beltz.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1993). Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*, 23(3): 579-90.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1992). The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*, 22(3): 607-15.
- Berger, M. & van Calker, D. (2004). Affektive Störungen. In: *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. Berger, M. (Eds). München, Urban & Fischer: 541-636.
- Berman, K. F., Doran, A. R., Pickar, D. & Weinberger, D. R. (1993). Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation [see comments]. *Br J Psychiatry*, 162: 183-92.
- Blumberg, H. P., Leung, H. C., Skudlarski, P., Lacadie, C. M., Fredericks, C. A., Harris, B. C., Charney, D. S., Gore, J. C., Krystal, J. H. & Peterson, B. S. (2003). A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6): 601-9.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S. & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3): 624-52.
- Bourne, L. E. & Ekstrand, B. R. (1992). *Einführung in die Psychologie*. Eschborn bei Frankfurt/Main, Klotz.
- Bower, G. H. (1981). Mood and memory. *American Psychologist*, 36: 129-148.
- Brammer, M. J. (2001). Head motion and its correction. In: *Functional MRI - an introduction to methods*. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 243-250.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L. & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*, 157(1): 115-8.
- Brett, M. (1999a). An introduction to smoothing. CBU Imaging Website (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/smoothing.shtml>).
- Brett, M. (1999b). Thresholding with Random Field Theory. CBU Imaging Website (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/Common/randomfields.shtml>).
- Brett, M., Christoff, K., Cusack, R. & Lancaster, J. L. (2001). Using the Talairach atlas with the MNI-Template. Paper presented at the Human Brain Mapping.
- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and Communication*. London, Pergamon Press.
- Brody, A. L., Barsom, M. W., Bota, R. G. & Saxena, S. (2001). Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 6(2): 102-12.
- Brody, A. L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L. A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., Phelps, M. E., Huang, S. C., Wu, H. M., Ho, M. L., Ho, M. K., Au, S. C., Maidment, K. & Baxter, L. R., Jr. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7): 631-40.
- Brown, R. G., Scott, L. C., Bench, C. J. & Dolan, R. J. (1994). Cognitive function in depression: its relationship to the presence and severity of intellectual decline. *Psychol Med*, 24(4): 829-47.



- Buchsbaum, M. S., Wu, J., DeLisi, L. E., Holcomb, H., Kessler, R., Johnson, J., King, A. C., Hazlett, E., Langston, K. & Post, R. M. (1986). Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [ $^{18}\text{F}$ ]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord*, 10(2): 137-52.
- Buchsbaum, M. S., Wu, J., Siegel, B. V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L. & Reynolds, C. (1997). Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*, 41(1): 15-22.
- Buckner, R. L. & Braver, T. S. (2000). Event related functional MRI. In: *Functional MRI*. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin, Springer: 441-452.
- Burt, D. B., Zembar, M. J. & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull*, 117(2): 285-305.
- Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., Rosen, B. R. & Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45(12): 1542-52.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6): 215-222.
- Bush, G., Shin, L. M., Holmes, J., Rosen, B. R. & Vogt, B. A. (2003). The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatry*, 8(1): 60-70.
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. A., McInerney, S. C. & Rauch, S. L. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp*, 6(4): 270-82.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12(1): 1-47.
- Caine, E. D. (1981). Pseudodementia. Current concepts and future directions. *Arch Gen Psychiatry*, 38(12): 1359-64.
- Carter, C. S., MacDonald, A. M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. A., Noll, D. & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(4): 1944-1948.
- Carter, C. S., Mintun, M. & Cohen, J. D. (1995). Interference and facilitation effects during selective attention: an H $^{215}\text{O}$  PET study of Stroop task performance. *Neuroimage*, 2(4): 264-72.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T. & Cohen, J. D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [ $^{15}\text{O}$ ]H $^{215}\text{O}$  PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry*, 154(12): 1670-5.
- Cattell, J. M. (1886). The time it takes to see and name objects. *Mind*, 11: 63-65.
- Channon, S., Baker, J. E. & Robertson, M. M. (1993). Working memory in clinical depression: an experimental study. *Psychol Med*, 23(1): 87-91.
- Chen, W. & Ogawa, S. (2000). Principles of BOLD functional MRI. In: *Functional MRI*. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin, Springer: 103-114.
- Clark, D. M. & Teasdale, J. D. (1982). Diurnal variation in clinical depression and accessibility of memories of positive and negative experiences. *J Abnorm Psychol*, 91(2): 87-95.
- Cohen, M. S. (2000). Echo-Planar-Imaging and functional MRI. In: *Functional MRI*. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin New York, Springer: 137-148.
- Cole, M. G. & Dendukuri, N. (2003). Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 160(6): 1147-56.
- Collins, A. M. & Loftus, E. F. (1975). A spreading activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82: 407-428.
- Consoli, S. M. (2003). Depression and associated organic pathologies, a still under-estimated comorbidity. Results of the DIALOGUE study. *Presse Med*, 32(1): 10-21.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L. & Petersen, S. E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci*, 11(8): 2383-402.

- Culham, J. C. & Kanwisher, N. G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2): 157-63.
- Davidson, D. J., Zacks, R. T. & Williams, C. C. (2003). Stroop Interference, Practice, and Aging. *Aging, Neuropsychology, & Cognition*, 10(2): 85-98.
- Davidson, R. J., Irwin, W., Anderle, M. J. & Kalin, N. H. (2003). The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 160(1): 64-75.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B. & Putnam, K. (2002). Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*, 53: 545-74.
- de Groot, M. H., Nolen, W. A., Huijsman, A. M. & Bouvy, P. F. (1996). Lateralized neuropsychological functioning in depressive patients before and after drug therapy. *Biol Psychiatry*, 40(12): 1282-7.
- DegliInnocenti, A., Agren, H. & Backman, L. (1998). Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 97(3): 182-8.
- Desimone, R. & Duncan, J. (1995). Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*, 18: 193-222.
- Deutsch, J. A. & Deutsch, D. (1963). Attention: Some theoretical considerations. *Psychol Rev*, 70: 80-90.
- Devinsky, O., Morrell, M. J. & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(Pt 1): 279-306.
- Diehl, J. & Arbinger, R. (2001). Einführung in die Interferenzstatistik. Eschborn, Klotz.
- Dilling, H., Mombour, W. & Schmidt, M. H. (1993). Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10, Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern, Huber.
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298(5596): 1191-4.
- Dolan, R. J., Bench, C. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (1992). Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(9): 768-73.
- Donaldson, D. I. & Buckner, R. L. (2001). Effective paradigm design. In: *Functional MRI - an introduction to methods*. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 177-196.
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30: 412-431.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J. & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 9(1): 103-9.
- Drevets, W. C. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 48(8): 813-29.
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2): 240-9.
- Drevets, W. C. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 985: 420-44.
- Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Jr., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386(6627): 824-7.
- Drevets, W. C. & Raichle, M. E. (1998). Reciprocal Suppression of Regional Cerebral Blood Flow during Emotional versus Higher Cognitive Processes: Implications for Interactions between Emotion and Cognition. *Cognition & Emotion*, 12(3): 353-385.
- Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T. & Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12(9): 3628-41.
- Duman, R. S., Heninger, G. R. & Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54(7): 597-606.
- Ebert, D. & Ebmeier, K. P. (1996). The role of the cingulate gyrus in depression: from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry*, 39(12): 1044-50.
- Egeland, J., Rund, B. R., Sundet, K., Landro, N. I., Asbjørnsen, A., Lund, A., Roness, A., Stordal, K. I. & Hugdahl, K. (2003). Attention profile in schizophrenia compared with depression: differential effects of processing speed, selective attention and vigilance. *Acta Psychiatr Scand*, 108(4): 276-84.

- Ehlers, A. & Lüer, G. (1996). Pathologische Prozesse der Informationsverarbeitung. Kognitionspsychologische Interpretation von Depressionen und Angststörungen. In: Enzyklopädie der Psychologie: Grundlagen der Klinischen Psychologie. A., E. & K., H. (Eds). Goettingen, Hogrefe: 351-403.
- Elias, L. J., Saucier, D. M., Hardie, C. & Sarty, G. E. (2003). Dissociating semantic and perceptual components of synaesthesia: behavioural and functional neuroanatomical investigations. *Brain Res Cogn Brain Res*, 16(2): 232-7.
- Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J. & Sahakian, B. J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med*, 27(4): 931-42.
- Elliott, R., Sahakian, B. J., Michael, A., Paykel, E. S. & Dolan, R. J. (1998). Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med*, 28(3): 559-71.
- Ellis, A. (1962). Reason and emotion in psychotherapy. New York, Citadel Press.
- Ellis, H. C. (1991). Focused attention and depressive deficits in memory. *J Exp Psychol Gen*, 120(3): 310-2.
- Ellis, H. C. & Ashbrook, P. W. (1988). Resource allocation model of the effects of depressed mood states on memory. In: Affect, cognition, and social behavior. Fiedler, K. & Forgas, J. P. (Eds). Göttingen, Hogrefe: 25-43.
- Ellis, H. C., Thomas, R. L. & Rodriguez, I. A. (1984). Emotional mood states and memory: elaborative encoding, semantic processing, and cognitive effort. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 10(3): 470-82.
- Fan, J., Flombaum, J. I., McCandliss, B. D., Thomas, K. M. & Posner, M. I. (2003). Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 18(1): 42-57.
- Fazio, R. H. (1990). A practical guide to the use of response latency in social psychological research. In: Research methods in personality and social psychology. Hendrick, C. & Clark, M. S. (Eds). Newbury Park, CA, Sage Publications. 11: 74-97.
- Franke, G. H. (1995). SCL-90-R SYMPTOM-CHECKLISTE VON DEROGATIS Symptom Check List 90 Items Revised (Derogatis, L.R., 1977) - German version/author.
- Friederici, A. D. (2003). Neurobiologische Grundlagen der Sprache. In: Neuropsychologie. Karnath, H. O. & Thier, P. (Eds). Berlin, Springer: 367-378.
- Friston, K. J. (1997). Analysing brain images: Principles and overview. In: Human brain function. Frackowiak, R. S., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J. & Mazziotta, J. C. (Eds). San Diego, Academic Press.
- Friston, K. J. (2000). Experimental design and statistical issues. In: Brain Mapping. The Disorders. Mazziotta, J. C., Toga, A. W. & Frackowiak, R. S. (Eds). San Diego, Academic Press: 33-59.
- Friston, K. J., Holmes, A., Poline, J. B., Price, C. J. & Frith, C. D. (1996). Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*, 4(3 Pt 1): 223-35.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S. & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage*, 2(1): 45-53.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Buchel, C. & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage*, 10(4): 385-96.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2): 319-33.
- Garavan, H., Ross, T. J. & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(14): 8301-6.
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P. & Post, R. M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry*, 152(3): 341-51.
- George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ring, H. A., Pazzaglia, P. J., Marangell, L. B., Callahan, A. M. & Post, R. M. (1997). Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(1): 55-63.

- Gjedde, A. (2001). Brain energy metabolism and the physiological basis of the haemodynamic response. In: Functional MRI - an introduction to methods. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 37-66.
- Glaser, M. O. & Glaser, W. R. (1982). Time course analysis of the Stroop phenomenon. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 8(6): 875-94.
- Glaser, W. R. & Dangelhoff, F. J. (1984). The time course of picture-word interference. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 10(5): 640-54.
- Glaser, W. R. & Glaser, M. O. (1989). Context effects in stroop-like word and picture processing. *J Exp Psychol Gen*, 118(1): 13-42.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 61(1): 34-41.
- Goldman-Rakic, P. S. (1998). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. In: The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions. Roberts, A. C., Robbins, T. W. & Weiskrantz, L. (Eds). Oxford, New York, Tokyo, Oxford University Press: 87-102.
- Gusnard, D. A. & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2(10): 685-94.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23: 56-61.
- Hammen, C. (2003). Interpersonal stress and depression in women. *J Affect Disord*, 74(1): 49-57.
- Hart, R. P. & Kwentus, J. A. (1987). Psychomotor slowing and subcortical-type dysfunction in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(10): 1263-6.
- Hasher, L. & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108: 356-388.
- Hasher, L., Zacks, R. T. & May, C. P. (1999). Inhibitory control, circadian arousal, and age. In: Attention and performance XVII: Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application. Gopher, D. & Koriati, A. (Eds). Cambridge, MA, The MIT Press: 653-675.
- Hautzinger, M. (1997). Affektive Störungen. In: Enzyklopädie der Psychologie / Themenbereich D: Praxisgebiete ; Ser. 2: Klinische Psychologie. Hahlweg, K. (Eds). Göttingen, Hogrefe-Verlag. 2: 156-241.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressionsskala (ADS). Göttingen, Hogrefe.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). Beck-Depressionsinventar (BDI; Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J., 1961) - German version/author. Göttingen, Hogrefe.
- Hautzinger, M. & de Jong-Meyer, R. (1998). Depressionen. In: Lehrbuch der klinischen Psychologie. Reinecker, H. (Eds). Göttingen, Hogrefe-Verlag: 207-248.
- Haxby, J. H., Courtney, S. M. & Clark, V. P. (1998). Functional Magnetic Resonance Imaging and the Study of Attention. In: The Attentive Brain. Parasuraman, R. (Eds). Cambridge, MIT Press: 123-142.
- Henson, R., Büchel, C., Josephs, O. & Friston, K. J. (1999). The Slice-Timing Problem in Event-related fMRI. online (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~rhenson/hbm-slice.pdf>).
- Hertel, P. T. (1997). On the contributions of deficient cognitive control to memory impairments in depression. *Cognition and Emotion*, 11(5-6): 569-583.
- Hertel, P. T. (1998). Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol*, 107(1): 166-72.
- Hertel, P. T. & Rude, S. S. (1991a). Depressive deficits in memory: focusing attention improves subsequent recall. *J Exp Psychol Gen*, 120(3): 301-9.
- Hertel, P. T. & Rude, S. S. (1991b). Recalling in a state of natural or experimental depression. *Cognitive Therapy & Research*, 15(2): 103-127.
- Hildebrandt, M. G., Stage, K. B. & Kragh-Soerensen, P. (2003). Gender differences in severity, symptomatology and distribution of melancholia in major depression. *Psychopathology*, 36(4): 204-12.

- Hiller, W., Zaudig, M. & Mombour, W. (1995). Internationale Diagnosen Checklisten für IDC-10. Bern, Huber.
- Holmes, A. & Friston, K. J. (1998). Generalizability, random effects, and population inference. *Neuroimage*, 7: S754.
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H. & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci*, 3(3): 284-91.
- Horn, W. (1983). Leistungsprüfungssystem. Göttingen, Hogrefe.
- Ingram, R. E. (1984). Information processing and feedback: Effects of mood and information favorability on the cognitive processing of personality relevant information. *Cognitive Therapy and Research*, 8: 371-386.
- Ito, H., Kawashima, R., Awata, S., Ono, S., Sato, K., Goto, R., Koyama, M., Sato, M. & Fukuda, H. (1996). Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med*, 37(3): 410-4.
- Jahn, T. (2004). Neuropsychologie der Demenz. In: Neuropsychologie psychischer Störungen. Lautenbacher, S. & Gauggel, S. (Eds). Berlin, Heidelberg, New York, Hogrefe.
- Jefferson, J. W. & Greist, J. H. (1994). Mood Disorders. In: Textbook of Psychiatry. Hales, R. E., Yudofsky, S. C. & Talbott, J. A. (Eds). Washington DC, American Psychiatric Press: 465-494.
- Jezzard, P. & Clare, S. (2001). Principles of nuclear magnetic resonance and MRI. In: Functional MRI - an introduction to methods. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 67-92.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A., Marshuetz, C. & Willis, C. R. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *J Neurosci*, 18(13): 5026-34.
- Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A. & Reuter-Lorenz, P. A. (1998). Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(14): 8410-3.
- Joormann, J. (2000). Selektive Aufmerksamkeit und depressive Vulnerabilität: Die Bedeutung valenzspezifischer Inhibitionsdefizite. Pabst, Lengerich.
- Josephs, O. & Henson, R. N. A. (1999). Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, interference and optimization. *philos Trans R Soc Lond B*, 354: 1215-1228.
- Kahle, W., Leonhardt, H. & Platzer, W. (1991). Taschenatlas der Anatomie. Stuttgart, Thieme.
- Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M. & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(2): 136-43.
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *J Exp Psychol Gen*, 132(1): 47-70.
- Kempermann, G. & Kronenberg, G. (2003). Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*, 54(5): 499-503.
- Kennedy, S. H., Evans, K. R., Kruger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H., McCann, S., Arifuzzman, A. I., Houle, S. & Vaccarino, F. J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 158(6): 899-905.
- Kennedy, S. H., Javanmard, M. & Vaccarino, F. J. (1997). A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry*, 42(5): 467-75.
- Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74(1): 5-13.
- Ketter, T. A., Wang, P. W., Dieckman, N. F., Lembke, A., Becker, O. V. & Camilleri, C. (2003). Brain anatomic circuits and the pathophysiology of affective disorders. In: Brain imaging in affective disorders. Soares, J. C. (Eds). New York, Dekker: 79-118.
- Kimbrell, T. A., Ketter, T. A., George, M. S., Little, J. T., Benson, B. E., Willis, M. W., Herscovitch, P. & Post, R. M. (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 51(3): 237-52.

- Klinke, R. & Silbernagl, S. (2003). *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart, Thieme.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg, Spektrum.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K. & Miyashita, Y. (1998). Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nat Neurosci*, 1(1): 80-4.
- Kose, S. & George, M. S. (2003). Functional magnetic resonance imaging investigations in mood disorders. In: *Brain imaging in affective disorders*. Soares, J. C. (Eds). New York, Dekker: 119-158.
- Kosik, K. S. (2003). Beyond phrenology, at last. *Nat Rev Neurosci*, 4(3): 234-9.
- Kovacs, M., Obrosky, D. S. & Sherrill, J. (2003). Developmental changes in the phenomenology of depression in girls compared to boys from childhood onward. *J Affect Disord*, 74(1): 33-48.
- Krames, L. & MacDonald, M. R. (1985). Distraction and depressive cognitions. *Cognitive Therapy & Research*, 9(5): 561-573.
- Kumar, A., Jin, Z., Bilker, W., Udupa, J. & Gottlieb, G. (1998). Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(13): 7654-8.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *State-Trait-Angstinventar (STAI)*. 1(2).
- Lavie, N. (1995). Perceptual load as a necessary condition for selective attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 21(3): 451-68.
- Lawrence, N. S., Ross, T. J., Hoffmann, R., Garavan, H. & Stein, E. A. (2003). Multiple neuronal networks mediate sustained attention. *J Cogn Neurosci*, 15(7): 1028-38.
- Lemelin, S., Baruch, P., Vincent, A., Everett, J. & Vincent, P. (1997). Distractibility and processing resource deficit in major depression. Evidence for two deficient attentional processing models. *J Nerv Ment Dis*, 185(9): 542-8.
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S. & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cereb Cortex*, 10(6): 552-60.
- Levesque, J., Eugene, F., Joannette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., Leroux, J. M., Bourgouin, P. & Beaugregard, M. (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry*, 53(6): 502-10.
- Lewinsohn, P. M., Joiner, T. E. & Rohde, P. (2001). Evaluation of cognitive diathesis-stress models in predicting major depressive disorder in adolescents. *J Abnorm Psychol*, 110(2): 203-215.
- Lewinsohn, P. M., Pettit, J. W., Joiner, T. E., Jr. & Seeley, J. R. (2003). The symptomatic expression of major depressive disorder in adolescents and young adults. *J Abnorm Psychol*, 112(2): 244-52.
- Liotti, M. & Mayberg, H. S. (2001). The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(1): 121-36.
- Liotti, M., Mayberg, H. S., Brannan, S. K., McGinnis, S., Jerabek, P. & Fox, P. T. (2000). Differential limbic--cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry*, 48(1): 30-42.
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472): 1835-38.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*, 109(2): 163-203.
- MacLeod, C. M. & Dunbar, K. (1988). Training and Stroop-like interference: evidence for a continuum of automaticity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 14(1): 126-35.
- MacLeod, C. M. & MacDonald, P. A. (2000). Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends Cogn Sci*, 4(10): 383-391.

- MacQueen, G. M., Tipper, S. P., Young, L. T., Joffe, R. T. & Levitt, A. J. (2000). Impaired distractor inhibition on a selective attention task in unmedicated, depressed subjects. *Psychol Med*, 30(3): 557-64.
- Manji, H. K., Drevets, W. C. & Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*, 7(5): 541-7.
- Manoach, D. S. (2003). Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res*, 60(2-3): 285-98.
- Marr, D. (1982). *Vision*. New York, Freeman.
- Martin, S. D., Martin, E., Rai, S. S., Richardson, M. A. & Royall, R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7): 641-8.
- Matthews, P. M. (2001). An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain. In: *Functional MRI - an introduction to methods*. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 3-34.
- Mayberg, H. (2000). Depression. In: *Brain Mapping. The Disorders*. Mazziotta, J. C., Toga, A. W. & Frackowiak, R. S. (Eds). San Diego, Academic Press: 485-507.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3): 471-81.
- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull*, 65: 193-207.
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Brickman, J. S., Tekell, J. L., Silva, J. A., McGinnis, S., Glass, T. G., Martin, C. C. & Fox, P. T. (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 8(4): 1057-61.
- Mayberg, H. S., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Silva, J. A., Mahurin, R. K., McGinnis, S. & Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48(8): 830-43.
- Mayberg, H. S., Lewis, P. J., Regenold, W. & Wagner, H. N., Jr. (1994). Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med*, 35(6): 929-34.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L. & Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156(5): 675-82.
- Mayberg, H. S., Silva, J. A., Brannan, S. K., Tekell, J. L., Mahurin, R. K., McGinnis, S. & Jerabek, P. A. (2002). The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*, 159(5): 728-37.
- Mazheri, A., McIntosh, A. R. & Mayberg, H. (2002). Functional connectivity of the rostral cingulate predicts treatment response in unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 51(8): 33S.
- McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W. & Sejnowski, T. J. (1998). Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3): 803-10.
- McKiernan, K. A., Kaufman, J. N., Kucera-Thompson, J. & Binder, J. R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci*, 15(3): 394-408.
- Mead, L. A., Mayer, A. R., Bobholz, J. A., Woodley, S. J., Cunningham, J. M., Hammeke, T. A. & Rao, S. M. (2002). Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Int Neuropsychol Soc*, 8(6): 735-42.
- Medved, V., Petrovic, R., Isgum, V., Szivoczka, L. & Hotujac, L. (2001). Similarities in the pattern of regional brain dysfunction in negative schizophrenia and unipolar depression: a single photon emission-computed tomography and auditory evoked potentials study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25(5): 993-1009.
- Meertens, V., Scheepers, P. & Tax, B. (2003). Depressive symptoms in the Netherlands 1975-1996: a theoretical framework and an empirical analysis of socio-demographic characteristics, gender differences and changes over time. *Sociol Health Illn*, 25(2): 208-31.

- Melara, R. D. & Algom, D. (2003). Driven by information: a tectonic theory of Stroop effects. *Psychol Rev*, 110(3): 422-71.
- Menon, R. S. & Goodyear, B. G. (2001). Spatial and temporal resolution in fMRI. In: *Functional MRI - an introduction to methods*. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press.
- Mervaala, E., Fohr, J., Kononen, M., Valkonen-Korhonen, M., Vainio, P., Partanen, K., Partanen, J., Tiihonen, J., Viinamäki, H., Karjalainen, A. K. & Lehtonen, J. (2000). Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*, 30(1): 117-25.
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, 121(6): 1013-52.
- Mesulam, M. M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354(1387): 1325-46.
- Mesulam, M. M., Nobre, A. C., Kim, Y. H., Parrish, T. B. & Gitelman, D. R. (2001). Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. *Neuroimage*, 13(6): 1065-72.
- Mialet, J. P., Pope, H. G. & Yurgelun-Todd, D. (1996). Impaired attention in depressive states: a non-specific deficit? *Psychol Med*, 26(5): 1009-20.
- Miezin, F. M., Maccotta, L., Ollinger, J. M., Petersen, S. E. & Buckner, R. L. (2000). Characterizing the hemodynamic response: Effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11: 735-759.
- Milham, M. P., Banich, M. T. & Barad, V. (2003a). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the Stroop task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(2): 212-22.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Claus, E. D. & Cohen, N. J. (2003b). Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *Neuroimage*, 18(2): 483-93.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Webb, A., Barad, V., Cohen, N. J., Wszalek, T. & Kramer, A. F. (2001). The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res*, 12(3): 467-73.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24: 167-202.
- Milliken, B. & Tipper, S. P. (1998). Attention and inhibition. In: *Attention*. Pashler, H. (Eds). Hove, UK, Psychology Press: 191-221.
- Monkul, E. S., Malhi, G. S. & Soares, J. C. (2003). Mood disorders – review of structural MRI studies. *Acta Neuropsychiatrica*, 15: 368-380.
- Moreaud, O., Naegele, B., Chabannes, J. P., Roulin, J. L., Garbolino, B. & Pellat, J. (1996). Dysfonctionnement frontal et état dépressif: relation avec le caractère endogène de la dépression. [Frontal lobe dysfunction and depressive state: relation to endogenous character of depression]. *Encephale*, 22(1): 47-51.
- Morecraft, R. J., Cipolloni, P. B., Stilwell-Morecraft, K. S., Gedney, M. T. & Pandya, D. N. (2004). Cytoarchitecture and cortical connections of the posterior cingulate and adjacent somatosensory fields in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 469(1): 37-69.
- Morton, J. & Chambers, S. M. (1973). Selective attention to words and colours. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 25: 387-397.
- Müller, H. J. & Krummenacher, J. (2002). Aufmerksamkeit. In: *Allgemeine Psychologie*. Müsseler, J. & Prinz, W. (Eds). Heidelberg, Spektrum: 119-178.
- Murphy, F. C., Nimmo-Smith, I. & Lawrence, A. D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3(3): 207-33.
- Murray, C. J. & Lopez, A. D. (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349(9063): 1436-42.
- Naidich, T. P., Kang, E., Fatterpekar, G. M., Delman, B. N., Gultekin, S. H., Wolfe, D., Ortiz, O., Yousry, I., Weismann, M. & Yousry, T. A. (2004). The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(2): 222-32.
- Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. L., Winter, V., Ward, P. B., Wilhelm, K., Mitchell, P. & Parker, G. (2003). Neuropsychological performance in patients with depres-



- sion is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25(6): 866-77.
- National Institute of Mental Health (1996). Clinical Global Impressions (CGI) - German version/author, Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum.
- Neisser, U. (1974). *Kognitive Psychologie*. Stuttgart, Klett.
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J. & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1): 13-25.
- Neumann, O. (1996). Theorien der Aufmerksamkeit. In: *Enzyklopädie der Psychologie/ Kognition/ Aufmerksamkeit*. Neumann, O. & Sanders, A. F. (Eds). Goettingen, Hogrefe: 599-643.
- Newman, P. J. & Silverstein, M. L. (1987). Neuropsychological test performance among major clinical subtypes of depression. *Arch Clin Neuropsychol*, 2(2): 115-25.
- Nolen Hoeksema, S. (1987). Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull*, 101(2): 259-82.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In: *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory*. Davidson, R. J., Schwartz, G. E. & Shapiro, D. (Eds). New York, Plenum Press: 1-18.
- Okada, G., Okamoto, Y., Morinobu, S., Yamawaki, S. & Yokota, N. (2003). Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 47(1): 21-6.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-113.
- Öngür, D., Drevets, W. C. & Price, J. L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(22): 13290-5.
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1986). Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) - German version/author, Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum.
- Packard, M. G. & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci*, 25: 563-93.
- Paradiso, S., Lamberty, G. J., Garvey, M. J. & Robinson, R. G. (1997). Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J Nerv Ment Dis*, 185(12): 748-54.
- Parashos, I. A., Tupler, L. A., Blitchington, T. & Krishnan, K. R. (1998). Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res*, 84(1): 7-15.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., Raichle, M. E., Nordahl, T. E., Carter, C. S., Salo, R. E., Kraft, L., Baldo, J., Salamat, S., Robertson, L. & Kusubov, N. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(1): 256-9.
- Parry, A. M., Scott, R. B., Palace, J., Smith, S. & Matthews, P. M. (2003). Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain*, 126(Pt 12): 2750-60.
- Paulesu, E., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362(6418): 342-5.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*, 2(6): 417-24.
- Pessoa, L., Kastner, S. & Ungerleider, L. G. (2003). Neuroimaging studies of attention: from modulation of sensory processing to top-down control. *J Neurosci*, 23(10): 3990-8.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Zhang, H., Anderson, A. W. & Gore, J. C. (1999). An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biol Psychiatry*, 45(10): 1237-58.
- Petrides, M. (1998). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. In: *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*. Roberts, A. C., Robbins, T. W. & Weiskrantz, L. (Eds). Oxford, New York, Tokyo, Oxford University Press: 103-116.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Koger, J. V., Benca, R. M. & Davidson, R. J. (2001). Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry*, 158(3): 405-15.

- Poldrack, R. A. & Gabrieli, J. D. (2001). Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming: evidence from mirror reading. *Brain*, 124(Pt 1): 67-82.
- Posner, M. I. (1994). Attention: the mechanisms of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(16): 7398-403.
- Posner, M. I. & DiGirolamo, G. J. (1998). Executive Attention: Conflict, Target Detection, and Cognitive Control. In: *The Attentive Brain*. Parasuraman, R. (Eds). Cambridge, MIT Press: 401-424.
- Posner, M. I. & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353(1377): 1915-27.
- Posner, M. I. & Snyder, C. R. R. (1975). Attention and cognitive control. In: *Information processing and cognition: The Loyola symposium*. Solso, R. L. (Eds). Hillsdale, NJ, Erlbaum: 55-85.
- Potenza, M. N., Leung, H. C., Blumberg, H. P., Peterson, B. S., Fulbright, R. K., Lacadie, C. M., Skudlarski, P. & Gore, J. C. (2003). An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry*, 160(11): 1990-4.
- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., Overholser, J. C., Roth, B. L. & Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 45(9): 1085-98.
- Redding, G. M. & Gerjets, D. A. (1977). Stroop effect: Interference and facilitation with verbal and manual responses. *Perceptual & Motor Skills*, 45(1): 11-17.
- Reitan, R. M. (1979). Trail Making Test. Göttingen, Hogrefe.
- Rogers, M. A., Bradshaw, J. L., Pantelis, C. & Phillips, J. G. (1998). Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull*, 47(4): 297-310.
- Rohen, J. W. (2001). Funktionelle Neuroanatomie. Stuttgart, Schattauer.
- Rosenblatt, A., Mehta, K. M., Romanoski, A., Eaton, W. & Lyketsos, C. (2003). Major depression and cognitive decline after 11.5 years: findings from the ECA study. *J Nerv Ment Dis*, 191(12): 827-30.
- Ruff, C. C., Woodward, T. S., Laurens, K. R. & Liddle, P. F. (2001). The Role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: Evidence from reverse Stroop interference. *Neuroimage*, 14: 1150-1158.
- Rumelhart, D. E., Hinton, G. E. & McClelland, J. L. (1986). A general framework for parallel distributed processing. In: *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition*. Rumelhart, D. E. & McClelland, J. L. (Eds). Cambridge, MA, MIT Press. 1: 318-362.
- Rushworth, M. F., Hadland, K. A., Gaffan, D. & Passingham, R. E. (2003). The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory. *J Cogn Neurosci*, 15(3): 338-53.
- Rusting, C. L. (1998). Personality, mood, and cognitive processing of emotional information: three conceptual frameworks. *Psychol Bull*, 124(2): 165-96.
- Sanders, A. F. (1980). Stage analysis of reaction processes. In: *Tutorials in motor behavior*. Requin, J. (Eds). Amsterdam, North-Holland: 331-354.
- Sanders, A. R., Detera-Wadleigh, S. D. & Gershon, E. S. (1999). Molecular genetics of mood disorders. In: *Neurobiology in mental disorders*. Charney, D. S., Nestler, E. J. & Bunney, B. S. (Eds). New York, Oxford University Press: 299-316.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57(10): 925-35.
- Sassi, R. B. & Soares, J. C. (2003). Brain imaging methods in neuropsychiatry. In: *Brain imaging in affective disorders*. Soares, J. C. (Eds). New York, Dekker: 1-18.
- Schatzberg, A. F., Posener, J. A., DeBattista, C., Kalehzan, B. M., Rothschild, A. J. & Shear, P. K. (2000). Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry*, 157(7): 1095-100.
- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J. & Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage*, 19(3): 751-63.
- Schneider, W. & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84: 1-66.

- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2): 241-63.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Learned helplessness*. San Francisco, Freeman.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Shallice, T. & Burgess, P. (1998). The domain of supervisory processes and the temporal organization of behavior. In: *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*. Roberts, A. C., Robbins, T. W. & Weiskrantz, L. (Eds). Oxford, New York, Tokio, Oxford University Press: 22-35.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H. & Price, J. L. (1998). Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*, 9(9): 2023-8.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A. & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci*, 19(12): 5034-43.
- Shiffrin, R. M. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, 84: 127-190.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., Orr, S. P., McInerney, S. C. & Rauch, S. L. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in post-traumatic stress disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 50: 932-942.
- Shors, T. J. & Leuner, B. (2003). Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord*, 74(1): 85-96.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry*, 51(9): 693-707.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(20): 12061-8.
- Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*, 31(4): 393-432.
- Sotsky, S. M., Glass, D. R., Shea, M. T., Pilkonis, P. A., Collins, J. F., Elkin, I., Watkins, J. T., Imber, S. D., Leber, W. R., Moyer, J. & et al. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*, 148(8): 997-1008.
- Spalletta, G., Pasini, A., Pau, F., Guido, G., Menghini, L. & Caltagirone, C. (2001). Prefrontal blood flow dysregulation in drug naive ADHD children without structural abnormalities. *J Neural Transm*, 108(10): 1203-16.
- Steiner, M., Dunn, E. & Born, L. (2003). Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord*, 74(1): 67-83.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18: 643-662.
- Sugg, M. J. & McDonald, J. E. (1994). Time course of inhibition in color-response and word-response versions of the Stroop task. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 20(3): 647-75.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. Stuttgart, Thieme.
- Taylor, S. F., Kornblum, S., Lauber, E. J., Minoshima, S. & Koeppe, R. A. (1997). Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *Neuroimage*, 6(2): 81-92.
- Taylor, W. D. & Krishnan, R. R. (2003). Structural brain investigations in affective disorders. In: *Brain imaging in affective disorders*. Soares, J. C. (Eds). New York, Dekker: 53-78.
- Teasdale, J. D. (1983). Negative thinking in depression: Cause, effect, or reciprocal relationship? *Advances in Behaviour Research and Therapy*, 5: 3-25.
- Tewes, U. (1994). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision 1991 (HAWIE-R)*. Göttingen, Hogrefe.
- Thase, M. E. (2003). Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 13: 18-25.

- Thayer, J. F. & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, 61(3): 201-16.
- Thomas, J., Raoux, N., Everett, J., Dantchev, N. & Widlocher, D. (1997). Le deficit de l'attention selective et son evolution au cours de la depression. [Deficit in selective attention and its evolution in depression]. *Encephale*, 23(2): 108-12.
- Thompson Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Farah, M. J., Rothermund, K., Wentura, D. & Bak, P. M. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation
- Automatic attention to stimuli signalling chances and dangers: Moderating effects of positive and negative goal and action contexts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(26): 14792-7.
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M. & Kan, I. P. (1999). Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron*, 23(3): 513-22.
- Tipper, S. P. (1985). The negative priming effect: Inhibitory priming by ignored objects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology: Human Experimental Psychology*, 4: 571-590.
- Treisman, A. M. (1964). Selective Attention in Man. *Br Med Bull*, 20: 12-6.
- Trichard, C., Martinot, J. L., Alagille, M., Masure, M. C., Hardy, P., Ginestet, D. & Feline, A. (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med*, 25(1): 79-85.
- Tukey, J. W. (1977). *Exploratory data analysis*. Reading, MA, Addison-Wesley.
- Turken, A. U. & Swick, D. (1999). Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci*, 2(10): 920-4.
- Ucros, C. G. (1989). Mood state-dependent memory: A meta-analysis. *Cognition and Emotion*, 3: 139-167.
- Ullsperger, M. & von Cramon, D. Y. (2003). Funktionen frontaler Strukturen. In: *Neuropsychologie*. Karnath, H. O. & Thier, P. (Eds). Berlin, Springer: 505-514.
- Vakili, K., Pillay, S. S., Lafer, B., Fava, M., Renshaw, P. F., Bonello-Cintron, C. M. & Yurgelun-Todd, D. A. (2000). Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 47(12): 1087-90.
- van Turenout, M., Bielamowicz, L. & Martin, A. (2003). Modulation of neural activity during object naming: effects of time and practice. *Cereb Cortex*, 13(4): 381-91.
- Veiel, H. O. (1997). A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19(4): 587-603.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Gammelgaard, L., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A., Gjedde, A. & Rosenberg, R. (in press). The Danish PET/depression project: Performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Kristensen, S., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A., Gjedde, A. & Rosenberg, R. (2003). The Danish PET/depression project: poor verbal fluency performance despite normal prefrontal activation in patients with major depression. *Psychiatry Res*, 123(1): 49-63.
- Videbech, P., Ravnkilde, B., Pedersen, A. R., Egander, A., Landbo, B., Rasmussen, N. A., Andersen, F., Stodkilde-Jorgensen, H., Gjedde, A. & Rosenberg, R. (2001). The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol Med*, 31(7): 1147-58.
- Villringer, A. (2000). Physiological changes during brain activation. In: *Functional MRI*. Moonen, C. T. & Bandettini, P. A. (Eds). Berlin, Springer: 3-14.
- Volkow, N. D., Logan, J., Fowler, J. S., Wang, G. J., Gur, R. C., Wong, C., Felder, C., Gatley, S. J., Ding, Y. S., Hitzemann, R. & Pappas, N. (2000). Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry*, 157(1): 75-80.
- von Cramon, D. Y., Mai, N. & Ziegler, W. (1993). *Neuropsychologische Diagnostik*. Weinheim, VCH Verlagsgesellschaft.
- von Zerssen, D. & Koeller, D. M. (1979). *Depressivitäts-Skala*. Göttingen, Hogrefe.

- Watson, R. T., Valenstein, E., Day, A. & Heilman, K. M. (1994). Posterior neocortical systems subserving awareness and neglect. Neglect associated with superior temporal sulcus but not area 7 lesions. *Arch Neurol*, 51(10): 1014-21.
- Webster, M. J. & Ungerleider, L. G. (1998). Neuroanatomy of Visual Attention. In: *The Attentive Brain*. Parasuraman, R. (Eds). Cambridge, MIT Press: 19-34.
- Weinberg, W. A. & Harper, C. R. (1993). Vigilance and its disorders. *Neurol Clin*, 11(1): 59-78.
- Weiss, E., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., Golaszewski, S., Felber, S., Fleischhacker, W. W. & Delazer, M. (2003a). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett*, 344(3): 169-72.
- Weiss, E. M., Golaszewski, S., Mottaghy, F. M., Hofer, A., Hausmann, A., Kemmler, G., Kremser, C., Brinkhoff, C., Felber, S. R. & Wolfgang Fleischhacker, W. (2003b). Brain activation patterns during a selective attention test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 123(1): 1-15.
- West, R. & Alain, C. (2000a). Effects of task context and fluctuations of attention on neural activity supporting performance of the stroop task. *Brain Res*, 873(1): 102-11.
- West, R. & Alain, C. (2000b). Evidence for the transient nature of a neural system supporting goal-directed action. *Cereb Cortex*, 10(8): 748-52.
- Whalen, P. J., Shin, L. M., Somerville, L. H., McLean, A. A. & Kim, H. (2002). Functional neuroimaging studies of the amygdala in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 7(4): 234-42.
- White, B. W. (1969). Interference in identifying attributes and attribute names. *Perception and Psychophysics*, 6: 166-168.
- Widiger, T. A. & Anderson, K. G. (2003). Personality and depression in women. *J Affect Disord*, 74(1): 59-66.
- Wilkinson, D. & Halligan, P. (2004). The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nat Rev Neurosci*, 5(1): 67-73.
- Wittchen, H. U., Hofler, M. & Meister, W. (2001). Prevalence and recognition of depressive syndromes in German primary care settings: poorly recognized and treated? *Int Clin Psychopharmacol*, 16(3): 121-35.
- Wittchen, H. U., Zaudig, M. & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes klinisches Interview für DSM IV (SKID I/ II) German modified version/author*(Eds). Göttingen, Hogrefe.
- Wojciulik, E. & Kanwisher, N. (1999). The generality of parietal involvement in visual attention. *Neuron*, 23(4): 747-64.
- Wood, J. N. & Grafman, J. (2003). Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*, 4(2): 139-47.
- Worsley, K. J. (2001). Statistical analysis of activation images. In: *Functional MRI - an introduction to methods*. Jezzard, P., Matthews, P. M. & Smith, S. M. (Eds). Oxford, Oxford University Press: 251-270.
- Wu, J., Buchsbaum, M. S., Gillin, J. C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M., Najafi, A., Klein, E., Hazen, K., Bunney, W. E., Jr., Fallon, J. H. & Keator, D. (1999). Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1999 Oct;156(10):1666]. *Am J Psychiatry*, 156(8): 1149-58.
- Yaffe, K., Blackwell, T., Gore, R., Sands, L., Reus, V. & Browner, W. S. (1999). Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*, 56(5): 425-30.
- Yu, A. J. & Dayan, P. (2002). Acetylcholine in cortical inference. *Neural Netw*, 15(4-6): 719-30.
- Yucel, M., Pantelis, C., Stuart, G. W., Wood, S. J., Maruff, P., Velakoulis, D., Pipingas, A., Crowe, S. F., Tochon-Danguy, H. J. & Egan, G. F. (2002). Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159(2): 251-4.
- Zysset, S., Muller, K., Lohmann, G. & von Cramon, D. Y. (2001). Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *Neuroimage*, 13(1): 29-36.

## 15. Abkürzungsverzeichnis

AGC:	anteriöer Gyrus Cinguli
BA:	Brodmanareal
BOLD:	Blood Oxygene Level Dependent
dAGC:	dorsaler anteriorer Gyrus Cinguli
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DTI :	Diffusion Tensor Imaging
EEG:	Elektroencephalographie
EPI:	Echo Planar Imaging
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV:	Field of View
GFM:	Gyrus frontalis medius
GFM <sub>e</sub> :	Gyrus frontalis medialis
GFI:	Gyrus frontalis inferior
GFS:	Gyrus frontalis superior
GTS:	Gyrus temporalis superior
MDE:	Major Depressive Episode
MEG:	Magnetoencephalographie
MRS :	Magnetresonanztomographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
LPI:	Lobulus parietalis inferior
LPS:	Lobulus parietalis superior
OFC:	orbitofrontaler Cortex
PET :	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC:	Präfrontaler Cortex
rAGC:	rostraler anteriorer Gyrus Cinguli
rCBF:	regional cerebral blood flow
ROI:	Region of interest
SCWT:	Stroop-Color-Word-Test
SMA:	supplementär - motorisches Areal
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM:	Statistical Parametric Mapping
TE:	Time Echo
TR:	Time Repetition
VLPFC:	ventrolateraler präfrontaler Cortex
VPFC:	ventraler präfrontaler Cortex

## 16. Anhang

Tabelle 51: Zusammenhangmaße Psychopathologie und Verbleib in der Studie

	<b>Eta</b>	<b>Eta-Quadrat</b>
HAMD * VERBLEIB	,129	,017
BDI * VERBLEIB	,256	,066
GSI * VERBLEIB	,000	,000
STAI * VERBLEIB	,139	,019
BPRS * VERBLEIB	,304	,093

### Messwiederholung depressive Patienten (Reaktionszeitexperiment):

Tabelle 52: Wilcoxon-Test für depressive Patienten /Vergleich der Fehler in den Stroop- Bedingungen , 2. Messung

<b>Fehler</b>	<b>KONGR - NEUTR</b>	<b>INK_1 - NEUTR</b>	<b>INK_2 - NEUTR</b>	<b>INK_1 - KONGR</b>	<b>INK_2 - KONGR</b>	<b>INK_2 - INK_1</b>
Z	-,632	-,812	-2,552	-,680	-2,555	-2,095
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,527	,417	,011	,496	,011	,036
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,766	,449	,008	,688	,008	,043
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,383	,225	,004	,344	,004	,021
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,203	,068	,004	,156	,004	,012

Tabelle 53: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich depressive Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (N = 13) und gesunde Kontrollen (N = 19) für die Bedingungen

	<b>NEUTRAL</b>	<b>KONGR</b>	<b>INKON_1</b>	<b>INKON_2</b>
Mann-Whitney-U	115,000	123,000	118,000	118,000
Wilcoxon-W	305,000	313,000	209,000	209,000
Z	-,326	-,019	-,211	-,211
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,744	,985	,833	,833
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,762	1,000	,850	,850
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,381	,500	,425	,425
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,014	,015	,015	,015

Tabelle 54: Mann-Whitney-U-Test : Vergleich depressive Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (N = 13) und gesunde Kontrollen (N = 19) für die Interferenzwerte

	<b>Inkongreunt1/ kongruent</b>	<b>Inkongreunt1/ neutral</b>
Mann-Whitney-U	114,000	102,000
Wilcoxon-W	304,000	193,000
Z	-,365	-,825
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,715	,409
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,734	,426
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,367	,213
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,014	,011

Tabelle 55: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich depressive Patienten zum zweiten Messzeitpunkt (N = 13) und gesunde Kontrollen (N = 19) für die Fehler in den Bedingungen

	<b>F NEUTR</b>	<b>F KON</b>	<b>F INK 1</b>	<b>F INK 2</b>
Mann-Whitney-U	110,000	117,500	95,000	120,500
Wilcoxon-W	300,000	307,500	285,000	211,500
Z	-,602	-,291	-1,296	-,118
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,547	,771	,195	,906
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,575	,846	,212	,917
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,279	,411	,111	,459
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,012	,056	,020	,009

Tabelle 56: Reaktionszeitenvergleich Unterstichprobe fMRT im Reaktionszeitexperiment im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe des RT-Experimentes

	<b>Inkongruent/ kongruent</b>	<b>Inkongruent/ neutral</b>
Mann-Whitney-U	67,000	85,000
Wilcoxon-W	257,000	275,000
Z	-1,285	-,459
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,199	,646
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,211	,668
Exakte Signifikanz (1-seitig)	,106	,334
Punkt-Wahrscheinlichkeit	,008	,016



## Tabellen funktionelle Ergebnisse

### Vorstudie

Tabelle 57: Vorstudie: Kontrast kongruent vs. Ruhe

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Li	Parietal, LPS	7	12,41	-24	-54	54
Li	Parietal, LPS	7	12,03	-24	-60	49
Re	Frontal, Gyrus präzentralis	4	5,35	26	-15	45
Li	Limbisch, AGC	32	4,43	-10	22	21
Re	Frontal, GFMe, DLPFC	9	4,13	10	40	18
Li	Limbisch, Cingulum	32	3,99	-20	25	25
Re	Temporal, Gyrus fusiformis	20	3,93	46	-28	-10
Re	Limbisch, AGC	32	3,84	14	28	15
Re	Frontal, GFM, DLPFC	9	3,81	51	33	30

Tabelle 58: Vorstudie: Kontrast inkongruent vs. Ruhe

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Ri	Temporal, GTS	22	13,77	48	12	-2
Li	Parietal, LPS	7	13,29	-32	-54	51
Ri	Frontal, GFS	6	12,73	4	14	45
Ri	Parietal, Gyrus postcentralis	3	5,72	57	-13	21
Ri	Limbisch, AGC	24	4,94	12	29	0
Ri	Parietal, Präcuneus	7	4	12	-44	46
Ri	Frontal, GFM	6	3,99	32	2	39
Li	Gyrus parahippocampalis	30	3,82	-20	-45	2

**Hauptexperiment:****Gesunde Kontrollen**

Tabelle 59: Kontrast kongruent vs. Ruhe, gesunde Kontrollprobandinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Re	Frontal, GFM	8	22,55	6	19	40
Re	Frontal, GFM (DLPFC)	9	19,45	42	19	30
Li	Frontal, Gyrus präzentralis	6	18,76	-53	-3	24
Li	Insula	13	9,35	-40	10	1
Li	Frontal, GFI (VLPFC)	47	8,27	-26	20	-18
Re	Temporal, GTM	21	7,79	55	1	-15
Re	Temporal, Gyrus transversalis	41	7,43	55	-17	12
Re	Temporal, GTS	22	7,37	63	-38	11
Re	Temporal, GTS	22	6,01	55	-40	8
Re	Gyrus parahippocampalis	36	5,99	28	-33	-5
Li	Okzipital, GOM	18	6,52	-42	-72	-3
Re	Gyrus fusiformis	20	6,42	42	-22	-16
Re	Gyrus parahippocampalis	36	4,82	34	-26	-14
Li	Temporal, Gyrus fusiformis	20	6,32	-40	-28	-20
Li	Temporal, Gyrus fusiformis	20	5,05	-46	-30	-15
Li	Temporal, Gyrus transversalis	41	5,79	-50	-15	12
Li	Okzipital, GOM	18	5,54	-36	-85	15
Li	Okzipital, GOM	18	4,8	-22	-93	8
Li	Okzipital, GOM	18	4,79	-26	-89	14
Li	Cingulum	23	4,93	-2	-20	27

Tabelle 60: Kontrast inkongruent vs. Ruhe, gesunde Kontrollprobandinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Li	Frontal, GFS	8	22,7	-6	16	43
Re	Limbisch, Cingulum	32	19,34	8	21	36
Re	Frontal, GFS	8	15,99	2	18	43
Re	Temporal, GTM	21	8,52	61	-44	11
Re	Temporal, GTM	21	7,67	50	-42	8
Re	Temporal, GTM	37	6,27	51	-60	9
Re	Temporal, Gyrus fusiformis	20	7,32	48	-34	-12
Re	Insula	22	5,7	42	-27	0
Li	Okzipital, GOM	18	5,84	-40	-70	-3
Li	Okzipital, GOM	18	5,12	-30	-83	17

## Depressive Patientinnen

Tabelle 61: Kontrast kongruent vs. Ruhe, depressive Patientinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Li	Frontal, GFM	6	15,12	0	2,6	51
Li	Okzipital, Cuneus	18	14,79	-22	-72	33
Re	Frontal, GFM	6	12,88	7,9	18	41
Li	Hirnstamm, Nucleus ruber		14,84	0	-22	-4
Li	Hirnstamm, Substantia Nigra		9,26	-7,9	-10	-6,2
Re	Limbisch, Gyrus parahippocampalis	37	8,73	16	-14	-7,7
Re	Temporal, GTM	37	11,95	53	-64	11
Re	Okzipital, GOM	18	11,09	36	-87	9,9
Li	Frontal, GFI, VLPFC	45	10,51	-44	17	-4,2
Li	Frontal, GFI, VLPFC	45	7,15	-32	25	-4,6
Li	Frontal, GFI, VLPFC	44	5,86	-59	12	16
Li	Temporal, Gyrus transversalis	41	8,64	-46	-21	14
Li	Temporal, GTS	22	8,01	-55	-44	17
Li	Temporal, GTS	22	6,58	-61	-40	20
Li	Frontal, GFM	10	7,78	-36	42	18
Re	Frontal, GFM	6	7,76	40	4,1	42
Re	Frontal, GFI	9	7,64	48	9,1	27
Re	Frontal, GFM	6	7	50	5,6	35
Re	Parietal, Gyrus postcentralis	3	7,52	63	-12	25
Re	Frontal, GFM	10	7,42	36	46	23
Re	Frontal, GFS	10	6,43	28	55	21
Re	Parietal, Gyrus postcentralis	2	6,21	50	-25	40
Re	Frontal, GFI	47	6,84	42	17	-2,6
Re	Frontal, GFI	47	6,84	32	25	-8
Re	Frontal, GFI	47	5,53	26	17	-9,3
Re	Frontal, Gyrus präcentralis	6	6,47	55	-3,9	39
Li	Okzipital, Cuneus	18	4,88	-2	-85	17

Tabelle 62: Kontrast inkongruent vs. Ruhe, depressive Patientinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Li	Frontal , GFM	6	25,05	0	2,6	51
Re	Frontal , GFM	6	13,72	7,9	8,1	46
Li	Parietal, Gyrus postcentralis	1	12,39	-46	-24	58
Re	Okzipital, GOM	18	11,87	34	-59	-17
Re	Parietal, Präcuneus	7	8,06	24	-66	49
Re	Okzipital, GOM	19	8,01	48	-67	13
Li	Hirnstamm, Nucleus ruber		9,15	0	-21	-0,6
Li	Gyrus parahippocampalis	27	7,58	-7,9	-31	-0,1
Re	Hirnstamm, Nucleus ruber		6,83	7,9	-25	-2,1
Li	Insula	13	7,57	-46	-22	18
Li	Temporal, GTS	22	6,94	-59	-42	19
Li	Temporal, GTM	21	6,04	-61	-50	9,9
Li	Temporal, GTM	22	5,68	-50	-46	6
Re	Frontal , GFS	10	6,29	32	52	23
Re	Temporal, GTS	22	5,65	59	-40	11
Re	Parietal, Gyrus supramarginalis	40	4,97	57	-33	29
Re	Parietal, LPI	40	4,92	46	-34	50
Re	Parietal, postzentral	2	4,58	48	-25	45

### Verlaufsmessung, depressive Patientinnen

Tabelle 63: Kontrast kongruent vs. Ruhe, Verlaufsmessung, depressive Patientinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
			T			
Re	Okzipital, Gyrus fusiformis	19	32,1	25,74	-74,55	-14,77
Re	Okzipital, Gyrus fusiformis	18	13,62	23,76	-82,05	-9,35
Li	Okzipital, Cuneus	19	19,22	-27,72	-85,90	30,09
Li	Parietal, Präcuneus	19	6,51	-27,72	-66,44	30,96
Li	Parietal, Präcuneus	19	13,73	-7,92	-69,76	42,18
Li	Parietal, Präcuneus	19	9,7	-13,86	-75,66	40,63
Li	Frontal, Cingulum	32	7,89	-7,92	24,91	31,92
Re	Frontal, GFS	6	7,8	17,82	10,60	56,58
Li	Okzipital, Gyrus fusiformis	19	10,78	-23,76	-77,92	-4,51
Li	Okzipital, Gyrus fusiformis	19	8,51	-35,64	-68,49	-10,03
Re	Limbisch, Cingulumate Gyrus	23	9,14	9,90	-17,81	32,21
Re	Frontal, GFM	6	7,68	45,54	3,96	40,33
Re	Frontal, GFM	6	6,34	35,64	3,78	36,66
Re	Frontal, Gyrus präcentralis	6	6,13	49,50	0,36	46,04
Re	Okzipital, Cuneus	17	7,16	23,76	-78,98	13,16
Re	Parietal, LPI	7	7,07	55,44	-25,75	28,92
Li	Okzipital, GOI	18	6,68	-41,58	-83,48	0,81
Re	Frontal, GFI, DLPFC	46	6,6	47,52	33,49	9,38
Li	Frontal, GFM, DLPFC	46	6,58	-3,96	43,64	18,08
Re	Frontal, GFS, DLPFC	46	6,47	25,74	40,13	25,63
Li	Frontal, GFI, VLPFC	47	5,8	-31,68	24,94	-6,29

Tabelle 64: Kontrast inkongruent vs. Ruhe, Verlaufsmessung, depressive Patientinnen

	Region	BA	voxel	x	y	z
		T				
Li	Frontal, Gyrus präcentralis	6	32,58	-49,50	0,36	46,04
Li	Frontal, GFI, VLPFC		7,24	-43,56	24,17	17,21
Li	Frontal, GFI, DLPFC		6,94	-41,58	12,64	19,63
Li	Limbisch, Cingulum	24	17,54	-5,94	13,00	26,98
Li	Limbisch, Cingulum	32	11,11	-3,96	19,19	34,04
Re	Limbisch, Cingulum	32	8,9	9,90	30,35	24,27
Re	Frontal, GFI, DLPFC		12,21	45,54	27,86	13,34
Re	Okzipital, GOM	18	12,1	39,60	-87,10	6,20
Re	Okzipital, Cuneus	18	10,93	25,74	-93,00	4,65
Li	Frontal, GFI, DLPFC		11,22	-39,60	37,37	9,18
Li	Okzipital, GOM	18	9,46	-19,80	-86,73	13,55
Li	Okzipital, Gyrus lingualis	17	9,28	-9,90	-91,65	-7,19
Li	Frontal, GFI, VLPFC		9,3	-29,70	20,98	-7,78
Li	Parietal, Gyrus angularis	39	8,81	-27,72	-54,44	37,73
Li	Parietal, LPS	7	5,49	-31,68	-51,77	52,33
Re	Frontal, Gyrus präcentralis	6	8,58	43,56	2,02	40,43
Re	Frontal, GFM	8	4,98	53,46	11,62	38,11
Re	Frontal, GFM	6	4,88	45,54	10,33	51,07
Re	Frontal, GFI	11	7,69	31,68	32,02	-20,11
Re	Parietal, LPI		7,66	49,50	-27,32	36,37
Re	Frontal, GFM	10	7,31	31,68	45,76	21,66
Re	Hirnstamm, Nucleus ruber		7,15	5,94	-23,75	-8,90
Li	Hirnstamm, Nucleus ruber		6,16	-1,98	-27,46	-5,35
Re	Parietal, LPS		6,62	33,66	-55,55	54,36
Li	Frontal, Gyrus präcentralis	4	6,49	-33,66	-20,68	52,62
Re	Frontal, Lobulus paracentralis	31	6,2	1,98	-21,23	41,59
Li	Frontal, GFM	10	6,14	-35,64	37,92	20,21
Li	Gyrus parahippocampalis	30	5,92	-13,86	-44,47	4,07
Re	Parietal, LPI		5,67	37,62	-46,23	46,53
Li	Okzipital, Gyrus lingualis	18	5,59	-17,82	-62,09	1,42
Li	Insula		5,41	-49,50	-18,55	17,51
Re	Okzipital, GOS	19	5,35	33,66	-72,34	29,41
Re	Okzipital, Gyrus lingualis	18	5,25	23,76	-68,15	-3,32

## **Lebenslauf**

### **Angaben zur Person**

Name: Sinsel  
Vorname: Esther  
Geburtsdatum: 18.11.1971  
Geburtsort: München

### **Ausbildung/ akademischer Werdegang:**

1978-1982: Grundschule Pocking  
1982-1991: Wilhelm-Diess-Gymnasium Pocking  
1991: Abitur  
1991-1992: Freiwilliges Soziales Jahr, Kreiskrankenhaus Pfarrkirchen  
1992-1993: Studium der Germanistik und Geschichte, Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
1993 - 2000: Studium der Psychologie, Justus-Liebig-Universität Giessen  
2000: Diplom mit Auszeichnung  
2000 – 2001: wissenschaftliche Mitarbeiterin im Klinikum der Justus-Liebig- Universität Giessen, Klinik für Psychiatrie, Schlaf- und Kognitionslabor  
seit 06/2001: wissenschaftliche Mitarbeiterin im Klinikum der Friedrich – Schiller – Universität Jena, Klinik für Psychiatrie, Arbeitsgruppe für funktionelle Bildgebung  
04/2004: Einreichung der Promotion mit dem Titel „Defizite der kognitiven Inhibition - eine funktionelle Bildgebungsstudie bei Depressiven im Verlauf antidepressiver Medikation“ an der Fakultät für Verhaltenswissenschaften der FSU Jena

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass mir die geltende Promotionsordnung der Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften der Friedrich- Schiller- Universität bekannt ist.

Die vorliegende Arbeit wurde von mir ohne unzulässige Hilfe Dritter angefertigt. Alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen sind in der Arbeit angegeben. Ferner erkläre ich, dass ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen habe und Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Tätigkeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Weder früher noch gegenwärtig habe ich an einer anderen Hochschule eine Dissertation eingereicht.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen und Gewissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, April 2004

Esther Sinsel